

## Vom Arenanalogie-Prinzip zu den Heterocyclopolyaromaten<sup>[\*\*]</sup>

Von Thomas Kauffmann<sup>[\*]</sup>

Georg Wittig gewidmet

Die metallorganische Verknüpfung von Heteroaromaten ermöglichte die Synthese komplizierter Heteroaromaten-Kombinationen; neben der nucleophilen aromatischen Substitution wurden die „Ar—Cu/Ar—Hal-Kupplung“, die „metallorganische oxidative Kupplung“ sowie die „Metallamid-Kupplung“ angewendet. Die mit diesen Methoden erhaltenen Heterocyclopolyaromaten bestehen entweder aus einer Art oder aus zwei oder drei Arten von Heteroaromaten als Ringgliedern. Diese Synthesen sind Beispiele für den Aufbau von Heterocyclen aus großen, vorgefertigten Bauelementen. – Konkurrenzversuche zeigten, daß bei offenkettigen (Ar<sub>Nu</sub>)<sub>n</sub>- und (Ar<sub>E</sub>)<sub>n</sub>-Kombinationen (Ar<sub>Nu</sub>, Ar<sub>E</sub>: nucle- bzw. elektrophiler Heteroaromat) die für den Einzelkern typische Reaktivität verstärkt ist, während bei Ar<sub>Nu</sub>—Ar<sub>E</sub>-Kombinationen meist gegenseitige Desaktivierung der unterschiedlichen Ringe erfolgt. – Cycloocta[1,2-*b*:4,3-*b'*:5,6-*b''*:8,7-*b'''*]tetrathiophen, der einzige bisher näher untersuchte Heterocyclopolyaromat, erwies sich in überraschendem Maße zugänglich für Monosubstitutionsreaktionen.

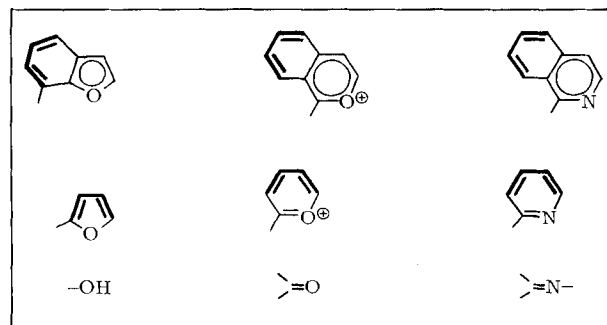
### 1. Motivierung durch das Arenanalogie-Prinzip

Die Existenz nucle- und elektrophiler funktioneller Gruppen ermöglicht in der organischen Chemie und Biochemie hochselektive Reaktionen. Kohlenstoffketten, die jeweils mit Gruppen einer der beiden Arten ausgestattet sind, können ohne störende Bildung von Nebenprodukten miteinander verknüpft werden (z. B. Esterbildung aus Carbonsäuren und Alkoholen).

Ein zweiter Satz von Nucleo- und Elektrophilen steht in den nucle- und elektrophilen Heteroaromaten ( $\pi$ -Elektronenüberschuß- und  $\pi$ -Elektronenmangel-Heteroaromaten<sup>[1]</sup>) zur Verfügung. Sie zeigen hinsichtlich ihrer Reaktionen und des Einflusses auf ihre Substituenten deutliche Verwandtschaft mit nucle- bzw. elektrophilen funktionellen Gruppen (s. u.).

und fordern daher analoge Anwendungen in der organischen Synthese heraus (Arenanalogie-Prinzip<sup>[2, 3]</sup>).

Der Grund für die Verwandtschaft zwischen Heteroaromaten und funktionellen Gruppen – die Analogie zwischen Pyridin und der Carbonylgruppe wurde schon vor der Formulierung des Arenanalogie-Prinzips herausgestellt<sup>[4]</sup> – mag darin gesehen werden<sup>[3]</sup>, daß sich die einfachen heteroaromatischen



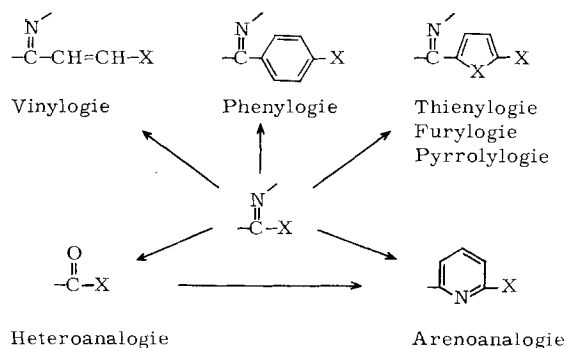
Schema 1. Funktionelle Gruppen und Arenanaloge.

[\*] Prof. Dr. Th. Kauffmann  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

[\*\*] Heterocyclopolyaromaten, 8. Mitteilung. – 7. Mitteilung: [40a].

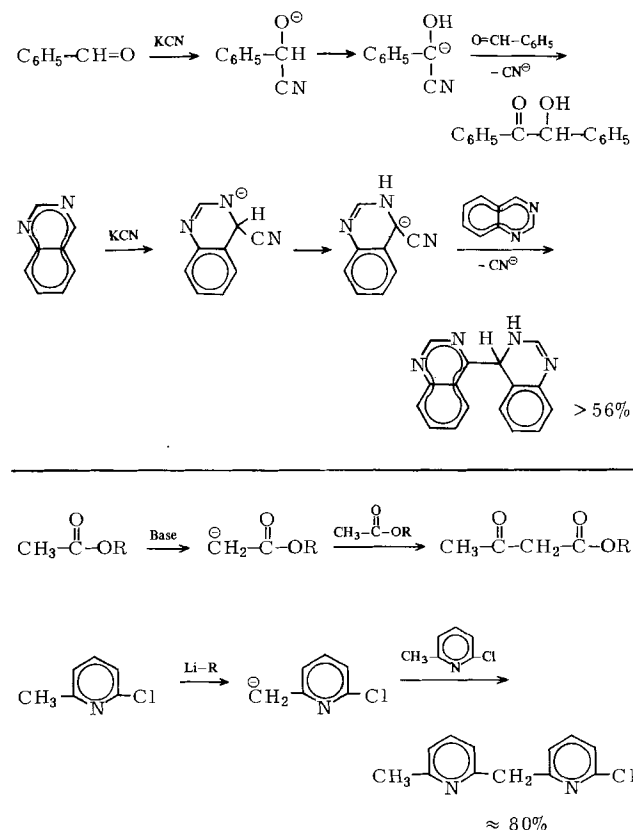
Systeme formal von den funktionellen Gruppen ableiten, indem jeweils eine C<sub>4</sub>-Einheit mit 4  $\pi$ -Elektronen hinzugefügt wird (Schema 1). Dies führt zwar zu einer starken Modifizierung der Eigenschaften, die nucleo- oder elektrophile Aktivität sowie andere wesentliche Charakterzüge<sup>[2, 3]</sup> bleiben aber erhalten.

Wie Schema 2 zeigt, entspricht die Arenologie eher der Heteroanalogie als der Vinylogie. Wir ziehen daher den Begriff „Arenologie“ dem ursprünglich gewählten Begriff „Arenologie“ vor<sup>[2, 3]</sup>. Schema 2 macht auch den Unterschied zur Phenologie, Thienologie usw. (vgl. Abschnitt 2.2) deutlich.



Schema 2. Heuristisch wertvolle Analogien am Beispiel der CN-Doppelbindung.

Die Anwendung des Arenologie-Prinzips erfordert oft mehrere Analogieschritte; die in Schema 3 dargestellten Reaktionspaare sind Beispiele. Faßt man die klassischen Heteroaromaten als höhere Homologe von funktionellen Gruppen auf, so ergeben sich interessante Fragen: Wird beim Verknüpfen von Heteroaromaten zu offenkettigen oder makrocyclischen



Schema 3. Normale und arenologische Benzoin- und Claisen-Kondensation [5, 3].

Verbindungen die Reaktivität der Einzelsysteme in analoger Weise verändert wie beim Verknüpfen funktioneller Gruppen (vgl. Abschnitt 2.2)? Gibt es heteroaromatische Gegenstücke zu bedeutenden speziellen Reaktionen organischer Moleküle, die mit funktionellen Gruppen ausgestattet sind (siehe Schema 3)? Welche heteroaromatischen Reste eignen sich besonders gut zur Verknüpfung von Kohlenstoffketten zu Verbindungen  $\text{Alk}-\text{Ar}_{\text{Nu}}-\text{Ar}_{\text{E}}-\text{Alk}$  (vgl. Abschnitt 2.1.4)? Kann die Bindung zwischen einem nucleo- und einem elektrophilen Heteroaromaten spezifisch gelöst werden (vgl. Abschnitt 3.3.3)?

Solche Fragen und die aufgrund der Existenz von nucleo- und elektrophilen Heteroaromaten zu erwartenden günstigen Synthesemöglichkeiten veranlassen die hier zusammenfassend geschilderten Untersuchungen<sup>[6]</sup>.

## 2. Heteropolyaromaten

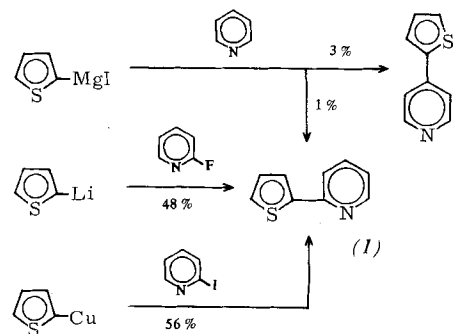
### 2.1. Synthesen

#### 2.1.1. Heteroaromaten-Verknüpfung durch nucleophile Substitution

Anders als funktionelle Gruppen reagieren nucleo- und elektrophile Heteroaromaten ohne vorherige Aktivierung nicht miteinander. Die Aktivität der nucleophilen Heteroaromaten kann aber leicht durch Einführung eines Metallatoms erhöht werden, z. B. durch Umsetzen von Thiophen mit *n*-BuLi zu 2-Lithiothiophen oder *n*-BuLi + CuCl zu 2-Cuprothiophen. Diese Erhöhung der Nucleophilie ist problemlos, da nucleophile Heteroaromaten relativ hohe CH-Acidität aufweisen und – anders als elektrophile Heteroaromaten – nicht zur Addition der Metallierungsreagentien oder der Metallierungsprodukte neigen.

Gibt man einen der stärker elektrophilen Heteroaromaten zu einem lithiierten nucleophilen Heteroaromaten, so kommt es in der Regel zu einer schnellen und spezifischen Verknüpfungsreaktion.

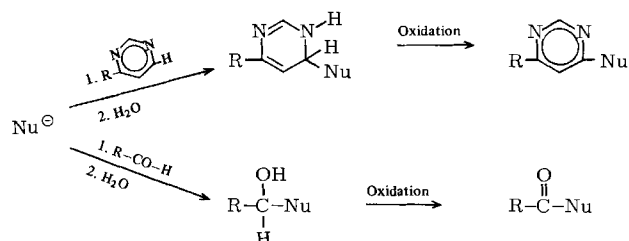
Bei Beginn unserer Arbeiten, vor sieben Jahren, war wenig über Kombinationen nucleo- und elektrophiler Heteroaromaten bekannt. Der einfachste ladungsfreie Repräsentant, das 2-(2-Furyl)pyridin, war nicht bekannt und (1), das entsprechende Thiophen-Derivat, nur in ca. 1proz. Ausbeute zugänglich (Schema 4)<sup>[7]</sup>. Auswechseln der Magnesiumiodid-Gruppe gegen Lithium<sup>[8, 9]</sup> oder Kupfer<sup>[10]</sup> sowie eines H-Atoms der elektrophilen Komponente gegen Halogen erhöhte die Ausbeute an (1) wesentlich (Schema 4).



Schema 4. Synthese von 2-(2-Thienyl)pyridin (1).

Während die Reaktion von anionischen Nucleophilen wie 2-Lithiothiophen mit halogenierten elektrophilen Heteroaromaten wie 2-Fluorpyridin bekanntlich der nucleophilen Substitution mit Additions-Eliminierungs-Mechanismus an Acyl-

halogeniden völlig analog ist, entspricht die Reaktion mit *nicht-halogenierten* elektrophilen Heteroaromaten der im Schema 5 formulierten nucleophilen Substitution an Aldehyden, die dem Organiker wenig vertraut ist: Es entsteht jeweils ein stabiles Addukt, das zur Regenerierung des  $6\pi$ - bzw.  $2\pi$ -Elektronensystems oxidiert werden muß. Die Rückbildung des  $6\pi$ -Systems gelingt meist leichter (Oxidation mit Nitrobenzol oder mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton) und tritt manchmal sogar freiwillig ein. Die Substitution mit aldehydanalogen elektrophilen Heteroaromaten ist in der Heteropolyaromaten-Chemie von großer Bedeutung; Pyrimidin, Chinoxalin und Chinolin sind dafür besonders geeignet.



Schema 5. Zur nucleophilen Substitution an nichthalogenierten elektrophilen Heteroaromaten.

Wie Tabelle 1 (zweite Zeile) zeigt, können *elektrophile* Heteroaromaten analog verknüpft werden, wenn eine der beiden Komponenten – zweckmäßigerweise die weniger elektrophile – umgepolt wird. Anders als bei Carbonylverbindungen<sup>[11]</sup> bereitet bei elektrophilen Heteroaromaten die *direkte* Umpolung wegen der geringeren Elektrophilie im allgemeinen keine Schwierigkeiten, wenn man tiefe Temperaturen einhält. Die Ausbeuten an Kupplungsprodukt sind jedoch meist niedriger als bei entsprechenden Substitutionen mit lithiierten *nucleophilen* Heteroaromaten.

Die Synthesen von (2a)<sup>[12]</sup> und (2b)<sup>[13]</sup> sind Beispiele für Substitutionen mit umgepolten elektrophilen Heteroaromaten.

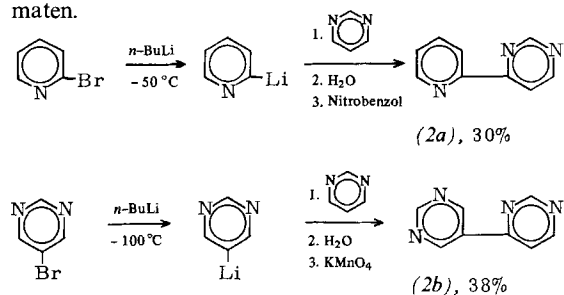
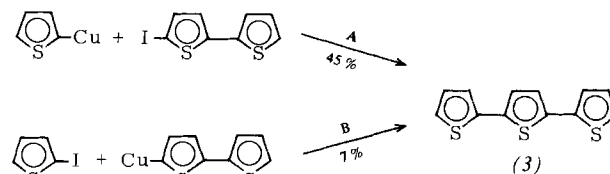


Tabelle 1. Bewährte Methoden zur Heteroaromaten-Verknüpfung.

Kupplungsart	Edukte	Produkt
nucleophile aromatische Substitution	$\text{Ar}_{\text{Nu}}-\text{Li} + \text{Ar}_{\text{E}}$ (oder $\text{Hal}-\text{Ar}_{\text{E}}$ ) $\text{Ar}_{\text{E}}-\text{Li} + \text{Ar}_{\text{E'}}$ (oder $\text{Hal}-\text{Ar}_{\text{E'}}$ )	$\text{Ar}_{\text{Nu}}-\text{Ar}_{\text{E}}$ $\text{Ar}_{\text{E}}-\text{Ar}_{\text{E'}}$
$\text{Ar}-\text{Cu}/\text{Ar}-\text{Hal}$ -Kupplung	$\text{Ar}_{\text{Nu}}-\text{Cu} + \text{Hal}-\text{Ar}_{\text{E}}$ (Hal = Br, I) $\text{Ar}_{\text{Nu}}-\text{Cu} + \text{Hal}-\text{Ar}_{\text{Nu'}}$ (Hal = Br, I)	$\text{Ar}_{\text{Nu}}-\text{Ar}_{\text{E}}$ $\text{Ar}_{\text{Nu}}-\text{Ar}_{\text{Nu'}}$
metallorganische oxidative Kupplung	$\text{Ar}_{\text{Nu}}-\text{M} + \text{Übergangsmetallhalogenid}$ (M = Li, MgX) $\text{Ar}_{\text{E}}-\text{M} + \text{Übergangsmetallhalogenid}$	$\text{Ar}_{\text{Nu}}-\text{Ar}_{\text{Nu}}$ $\text{Ar}_{\text{E}}-\text{Ar}_{\text{E}}$
Metallamid-Kupplung	$\text{Ar}_{\text{E}} + \text{LiN}(\text{iPr})_2$	$\text{Ar}_{\text{E}}-\text{Ar}_{\text{E}}$
Arenanaloge Benzoin-Kondensation (s. Schema 3)	$\text{Ar}_{\text{E}} + \text{KCN}$	$\text{Ar}_{\text{E}}-\text{Ar}_{\text{E}}$

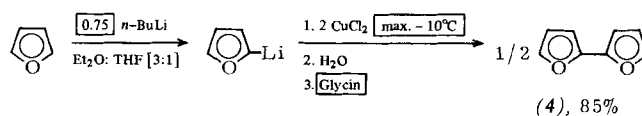
## 2.1.2. Andere Methoden zur Heteroaromaten-Verknüpfung

Mit der *Ar-Cu/Ar-Hal-Kupplung*<sup>[14]</sup>, deren Mechanismus noch nicht klar ist<sup>[15]</sup>, wurden hauptsächlich von Nilsson et al.<sup>[16]</sup> nucleophile Aromaten (Benzol und Derivate, nucleophile Heteroaromaten) symmetrisch und unsymmetrisch verknüpft. Wir fanden, daß die Methode sich auch zur Synthese von  $\text{Ar}_{\text{Nu}}-\text{Ar}_{\text{E}}$ -Kombinationen eignet<sup>[17]</sup> (Beispiel: Schema 4) und eine günstige ringverknüpfende Synthese des *all-α*-Terthiophens (3) ermöglicht<sup>[10, 18]</sup> (Schema 6), wobei sich Weg A aus ungeklärten Gründen wesentlich vorteilhafter als Weg B erwies.



Schema 6. Ringverknüpfende Terthiophen-Synthese.

Die *metallorganische oxidative Kupplung* wird für die symmetrische Verknüpfung nucleophiler Heteroaromaten herangezogen. Diese Reaktion wird normalerweise glatt durch Umsetzung der Lithium- oder Magnesiumverbindungen mit  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CuCl}/\text{O}_2$ ,  $\text{NiCl}_2$  oder  $\text{FeCl}_3$  erreicht (Übersicht siehe<sup>[6c]</sup>). Die ringverknüpfende Synthese des 2,2'-Bifurans (4) (Ausbeute 85%)<sup>[19]</sup>, die gegenwärtig beste Synthese dieser empfindlichen Verbindung<sup>[20]</sup>, ist besonders instruktiv: Die Reaktionstemperatur sollte ca.  $-10^\circ\text{C}$  betragen; *n*-BuLi darf nur im angegebenen Molverhältnis verwendet werden, damit es vollständig verbraucht wird und sich nicht am Kupplungsprozeß beteiligen kann. Schließlich muß man den gebildeten Bifuran-Kupfer-Komplex unter milden Bedingungen (Glycin-Zusatz) zerstören. Analoge Kupplungen führten zum bisher unbekannten *all-α*-Quaterfuran (53%)<sup>[19]</sup>, aus ungeklärten Gründen jedoch nicht zum *all-α*-Octifuran<sup>[21]</sup> (weitere Anwendungen siehe Abschnitt 2.1.4, 3.2 und 3.4).



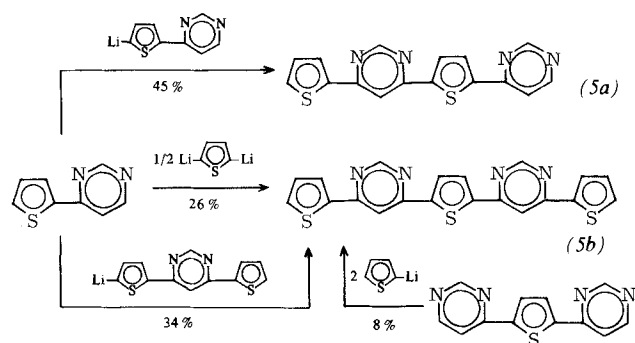
Umgepolte *elektrophile Heteroaromaten* können analog gekuppelt werden<sup>[6c]</sup> (neues Beispiel: Synthese von 5,5'-Bipyrimidin, siehe Abschnitt 3.4).

Mit der *Metallamid-Kupplung* lassen sich elektrophile Heteroaromaten (Pyridin, Chinolin, Isochinolin) nach Clarke, McNamara und Meth-Cohn<sup>[22]</sup> durch Umsetzung mit  $\text{LiN}(\text{iPr})_2$  in Tetrahydrofuran (THF)/Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) verknüpfen. Analoge Kupplungen von Chinoxalin ( $\text{NaNH}_2$  in Dimethylanilin<sup>[23]</sup>) und 3-Fluorpyridin ( $\text{NaNH}_2$  in flüssigem  $\text{NH}_3$ <sup>[24]</sup>) wurden schon früher beschrieben. Die im ersten Reaktionsschritt angenommene Carbanion-Bildung (z. B. Bildung von 2-Lithiopyridin) soll dann eine nucleophile Addition oder Substitution auslösen<sup>[22, 30]</sup>. Der Nachweis carbanionischer Zwischenstufen ist allerdings bei Abfangversuchen nicht gelungen<sup>[22]</sup>. Wir haben die Kupplung mit  $\text{LiN}(\text{iPr})_2$  auf 3-Brompyridin, -chinolin (vgl. Abschnitt 3.2), 5,5'-Bipyrimidin, 3,3'-Bi- und 4,4'-Bipyridin sowie auf den Tri- und den Tetraaromaten (52) bzw. (49a) (vgl. Abschnitt 3.4) übertragen. In manchen Fällen entstand ein Dihydroprodukt, das zum aromatischen System oxidiert werden

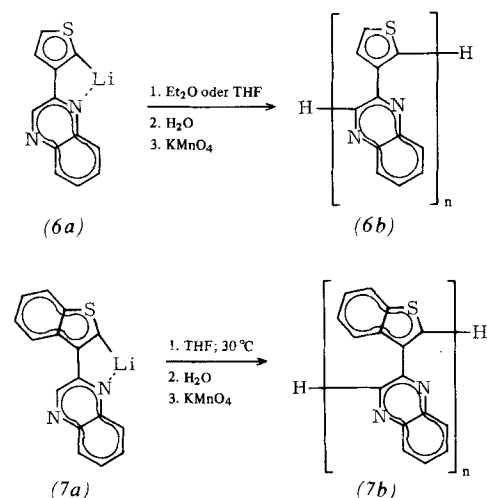
mußte, in anderen Fällen unmittelbar der gewünschte Aromat. Diese Kupplungen sind trotz bescheidener Ausbeuten präparativ wertvoll, da sie günstige Ausgangsstoffe für Heterocyclopolyaromaten sind sowie solche Verbindungen selber zugänglich machen.

### 2.1.3. Verknüpfung mehrerer Kerne

Mit den in Abschnitt 2.1.2 beschriebenen Methoden ist es relativ einfach, Heteropolyaromaten darzustellen. Abgesehen von Verbindungen mit *gleichartigen, nucleophilen* Kernen, die bequem durch metallorganische oxidative Kupplung erhältlich sind (siehe Abschnitt 2.1.2 und 2.1.4), erwiesen sich Heteropolyaromaten-Kombinationen mit *alternierender* Anordnung nucleo- und elektrophiler Kerne am leichtesten zugänglich. Die besondere Eignung des Pyrimidin- und Chinoxalin-Systems als elektrophile bivalente Bauelemente ermöglichte z. B. die Darstellung der gelben Thiophen-Pyrimidin-Kombinationen (5a) und (5b)<sup>[13]</sup> sowie der ebenfalls gelben Thiophen-Chinoxalin-Kombinationen (6b), n = 2–6 (Ausbeuten 22, 12, 13, 9, 5 %)<sup>[25]</sup> und Benzo[b]thiophen-Chinoxalin-Kombinationen (7b), n = 2–4 (Ausbeuten 24, 11, 4 %)<sup>[26, 27]</sup> (Schema 7 und 8).



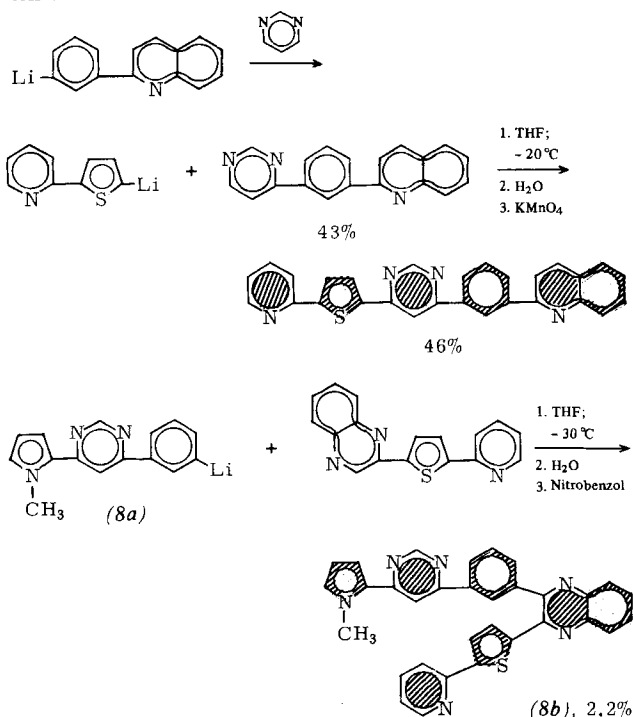
Schema 7. Alternierende Thiophen-Pyrimidin-Kombinationen.



Schema 8. Alternierende Thiophen-Chinoxalin- und Benzo[b]thiophen-Chinoxalin-Kombinationen (zum Oligomerisierungsmechanismus vgl. Abschnitt 3.3.1).

Auch die zur Entwicklung der Synthesetechnik unternommenen Versuche zur Verknüpfung von vier, fünf oder gar sechs verschiedenen Aromaten führten zum Ziel<sup>[12, 28]</sup> (Schema 9). Die Produkte, die einen Benzolkern enthalten – die Schraffur in den Formeln verdeutlicht die Alternanz zwischen  $Ar_{Nu}$  und  $Ar_E$  –, lassen erkennen, daß „Heteropolyaromaten“ als

allgemeine Bezeichnung günstiger ist als „Polyheteroaromaten“.



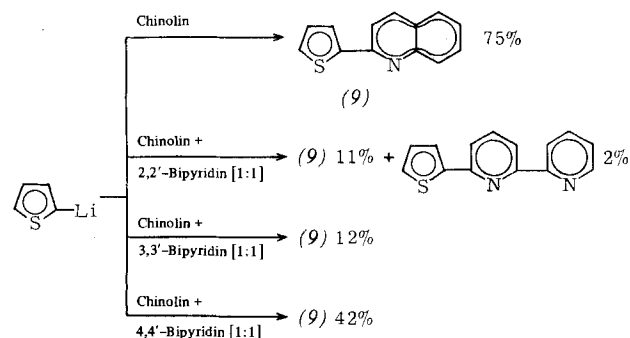
Schema 9. Aus vielen verschiedenen Komponenten bestehende Heteropolyaromaten.

Die geringe Ausbeute bei der Synthese des Hexaaromaten (8b) dürfte zum Teil auf die Gruppenhäufung am Chinoxalin-Rest zurückgehen<sup>[29]</sup>. Bei der Synthese der Polyaromaten (6b) und (7b) sowie der in Schema 14 formulierten Protophane wirkt sich die Gruppenhäufung am Chinoxalin-Rest offenbar viel weniger aus, was auf der größeren Beweglichkeit der Reste – bei der Synthese der Verbindungen (6b) und (7b) liegen vor der Oxidation n – 1 Chinoxalin-Reste in der Dihydroform vor – beruhen könnte.

### 2.1.4. Prinzipielle Schwierigkeiten bei den Synthesen

**Desaktivierung durch Komplexierung:** Beim Versuch, einen lithiierten nucleophilen Heteroaromaten mit einer Kombination aus zwei oder mehr Heteroaromaten zu verknüpfen, wurde die lithiierte Spezies nicht selten durch Komplexierung deaktiviert. Dies ist besonders zu befürchten, wenn im Substrat zwei elektrophile Heteroaromaten unmittelbar verbunden sind.

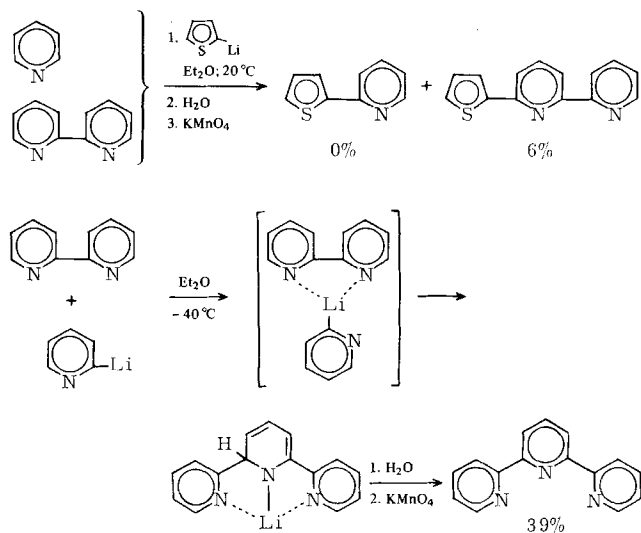
Schema 10 verdeutlicht die durch Bipyridine bewirkte Desaktivierung von 2-Lithiothiophen: Die Reaktion mit Chinolin



Schema 10. Desaktivierung von 2-Lithiothiophen durch Bipyridine [9].

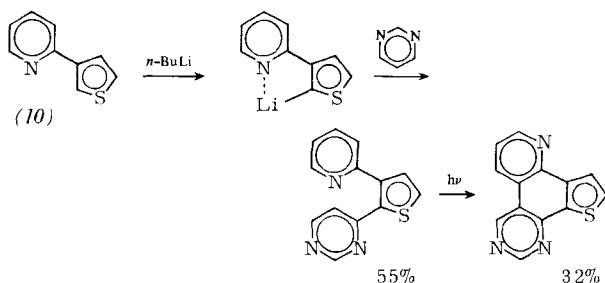
zu (9) wird durch Zusatz von 2,2'- und 3,3'-Bipyridin weitgehend unterdrückt. Da sich kaum Thienyl-bipyridin bildet, ist zweifellos Komplexierung die Ursache.

Die Komplexierung des 2-Lithiothiophens durch 2,2'-Bipyridin erklärt auch, weshalb dieser gegen *n*-BuLi äußerst reaktive Diaromat (vgl. Abschnitt 2.2) gegen 2-Lithiothiophen ähnlich resistent ist wie Pyridin (Schema 11)<sup>[9]</sup>. Lithiierte *elektrophile* Heteroaromaten scheinen von 2,2'-Bipyridin und ähnlichen Systemen weniger desaktiviert zu werden als lithiierte nucleophile Heteroaromaten. So gelingt es relativ gut, lithiiertes Pyridin durch nucleophile Substitution mit 2,2'-Bipyridin zu verknüpfen (Schema 11)<sup>[30, 31]</sup>.



Schema 11. Reaktivität von 2,2'-Bipyridin gegenüber lithiierten Heteroaromaten.

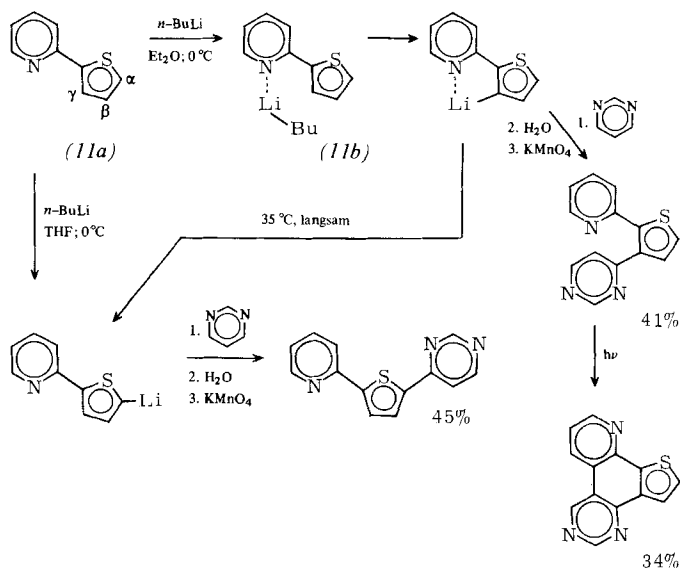
**Unspezifische Lithiierung:** Besteht die zur Synthese zu aktivierende nucleophile Komponente aus zwei oder mehr Heteroaromaten, so ist die spezifische Lithiierung einer Position oft unmöglich, da zwei oder mehr CH-Bindungen vergleichbarer Acidität vorhanden sind. Für den Diaromaten (10) trifft dies nicht zu, da bei der Lithiierung an C-2 des Thiophenrings eine thermodynamisch stabile, chelatisierte Lithiumverbindung entsteht. Dieses Verhalten kann zur Synthese kondensierter Heteroaromaten genutzt werden<sup>[33, 34]</sup>.



Dagegen besitzt der Diaromat (11a) zwei Positionen vergleichbarer Acidität. Der Lithiierungsort wird in diesem Fall stark vom Lösungsmittel beeinflusst: *n*-BuLi metalliert in THF praktisch ausschließlich in  $\alpha$ -, in Ether dagegen hauptsächlich in  $\gamma$ -Position ( $\gamma$ -: $\alpha$ -Lithiierung = 62:13)<sup>[32, 34]</sup>; *t*-BuLi bewirkt in Ether sogar ausschließlich  $\gamma$ -Lithiierung<sup>[34]</sup>. Die Lithioalkane werden vermutlich zunächst gemäß (11b) fixiert und vollziehen dann den H/Li-Austausch am räumlich nahen  $\gamma$ -C-Atom. Es erscheint plausibel, daß die Tendenz zur Bildung des Komplexes (11b) bei Verwendung des besser koordinie-

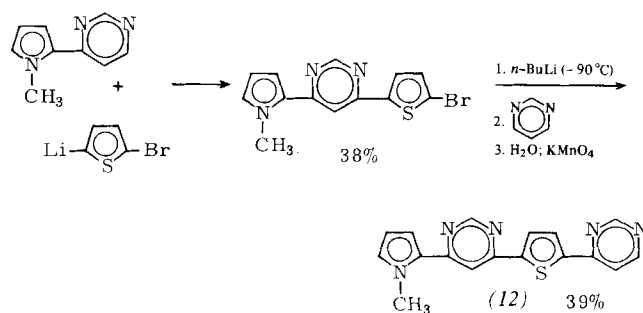
renden Lösungsmittels THF abgeschwächt ist. – Erhitzt man die etherische Lösung des  $\gamma$ -Lithiierungsproduktes zum Sieden, lagert sich das Lithiumatom allmählich in die  $\alpha$ -Position um, was kinetische Kontrolle der  $\gamma$ -Lithiierung anzeigt<sup>[35]</sup>.

Die Lösungsmittelgesteuerten Lithiierungen ermöglichen die Synthese der in Schema 12 angegebenen isomeren Triaromaten<sup>[32, 34]</sup> sowie des Photocyclisierungsproduktes<sup>[33, 34]</sup> (weitere lösungsmittelabhängige Lithiierungen und präparative Anwendungen siehe<sup>[32, 36]</sup>).



Schema 12. Lösungsmittelgesteuerte  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Lithiierung von 2-(2-Thienyl)pyridin.

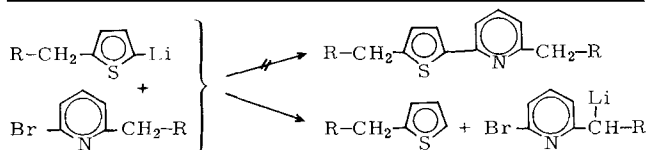
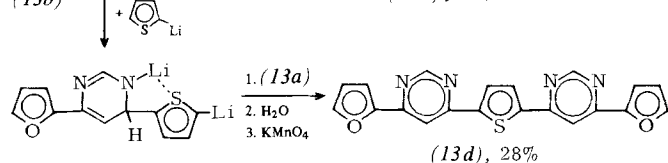
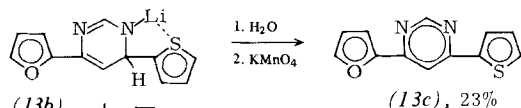
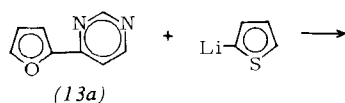
Polyaromaten mit mehr als zwei heteroaromatischen Gliedern besitzen meist mehrere CH-Gruppen vergleichbarer Acidität. In solchen Fällen empfiehlt es sich, das Lithiumatom wie bei der Synthese von (12)<sup>[13]</sup> durch *Halogen/Li-Austausch* (beim angegebenen Beispiel praktisch quantitativ) einzuführen (weitere Beispiele siehe<sup>[13]</sup>).



**Transmetallierung:** Translithiierungen verursachen bei Heteropolyaromaten-Synthesen oft empfindliche Ausbeuteminderungen und führen zu unerwünschten Nebenprodukten. Bei der als Beispiel gewählten Synthese des Triaromaten (13c) wurde der weniger acide Fünfring-Aromat zuerst mit dem Pyrimidin verknüpft, was eine durch Translithiierung bedingte weitere Komplikation verhindert. Dennoch stört eine Translithiierungsreaktion: Das Addukt (13b) wird von 2-Lithiothiophen lithiiert und reagiert zum Nebenprodukt (13d) weiter<sup>[13]</sup>.

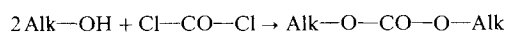
Translithiierung ist besonders zu befürchten, wenn *alkylsubstituierte elektrophile* Heteroaromaten vorliegen. Statt zur Heteroaromaten-Verknüpfung kommt es dann (Schema 13 unten)

gewöhnlich zur Translithierung, die Sekundärreaktionen auslöst. Nur ausnahmsweise<sup>[6a, 37]</sup> ist die zur Bildung von Carbonsäureestern oder -amiden arenoanaloge (vgl. Abschnitt 1) Verkettung zweier Alkyl-Reste nach folgendem Prinzip möglich:



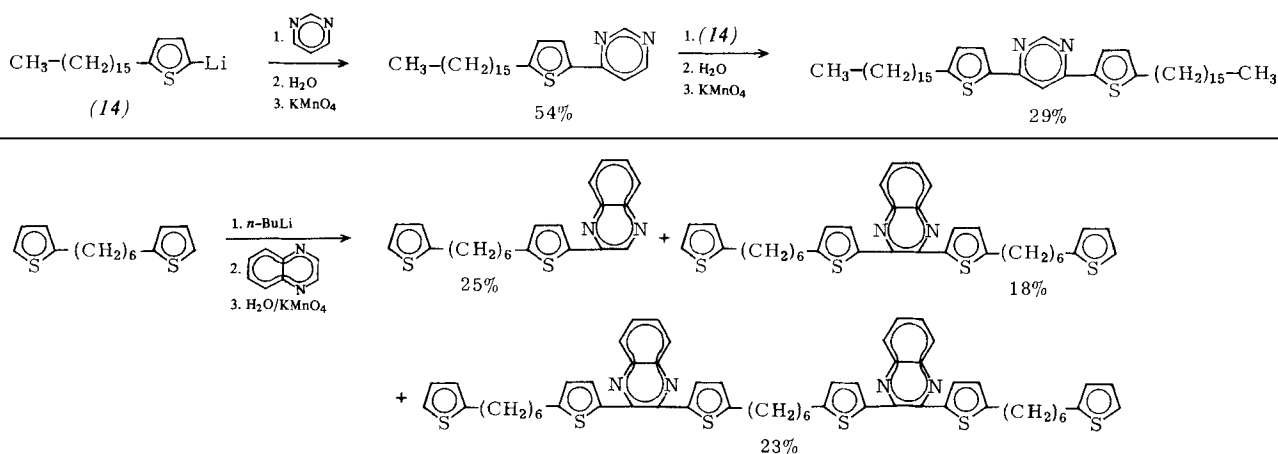
Schema 13. Störungen durch Translithierung.

Dagegen stören Alkyl-Reste an *nucleophilen* Heteroaromaten infolge geringer Acidität bei metallorganischen Polyaromaten-Synthesen nicht. Man kann daher (Schema 14 oben) Alkyl-Reste über eine Dreiergruppierung von Heteroaromaten ( $\text{Ar}_{\text{Nu}}-\text{Ar}_{\text{E}}-\text{Ar}_{\text{Nu}}$ ) verkett<sup>[9]</sup>, was der Bildung von Kohensäurediestern nach



arenoanalog ist.

Wie aus Schema 14 außerdem hervorgeht<sup>[38]</sup>, kann die aufgezeigte Verknüpfungsmöglichkeit bei Protophan-Synthesen genutzt werden.



Schema 14. Verknüpfung von Alkyl-Resten über heteroaromatische Gruppen sowie Protophan-Synthesen.

**Schwerlöslichkeit:** Metallorganische Synthesen von Heteropolyaromaten scheiterten wiederholt an der Schwerlöslichkeit

der polyaromatischen Vorstufen in THF, Benzol oder Ether. So gelang es z. B. nicht, *all-α*-Octithiophen zum *all-α*-Sexidecithiophen oxidativ zu kuppeln<sup>[39]</sup>. Das wegen der Methylgruppen weit besser lösliche *all-α*-Octi(*N*-methylpyrrol) war dagegen der Kupplung zum Hexadecamer zugänglich (Tabelle 2). Allgemein dürften an  $\text{Ar}_{\text{Nu}}$ -Ringen haftende und daher nicht acide Alkyl-Reste dazu beitragen, bei metallorganischen Heteropolyaromaten-Synthesen Löslichkeitsprobleme zu überwinden.

Die *all-α*-Poly(*N*-methylpyrrole) (Tabelle 2), von denen bisher nur der Vertreter mit  $n=2$  bekannt war<sup>[16c]</sup>, unterscheiden sich nicht nur in der Löslichkeit, sondern erwartungsgemäß auch im Schmelzpunkt (Tabelle 2) und UV-Spektrum (Abb. 4) deutlich von den bis zum Octamer bekannten *all-α*-Polythiophenen.

Tabelle 2. Schmelzpunkte von *all-α*-Polythiophenen [41] und *all-α*-Poly(*N*-methylpyrrolen) [40b].

n	Fp [°C]		Ausb. [%]	
	X = S	X = NCH <sub>3</sub>	CuCl <sub>2</sub> [a]	NiCl <sub>2</sub> [a]
2	33	14–15	52	82
4	214	134	40	53
5	253	145	0.3 [b]	
6	305–307	160	1.0 [c]	
8	338	178–182	29	21
16	—	240–256	10	7

[a] Oxidative Kupplung mit CuCl<sub>2</sub> oder NiCl<sub>2</sub> analog zur Synthese von (4). [b] Nebenprodukt bei der oxidativen Kupplung von 2-Lithio(*N*-methylpyrrol). [c] Nebenprodukt bei der oxidativen Kupplung von 5-Lithio-2,2'-bi(*N*-methylpyrrol).

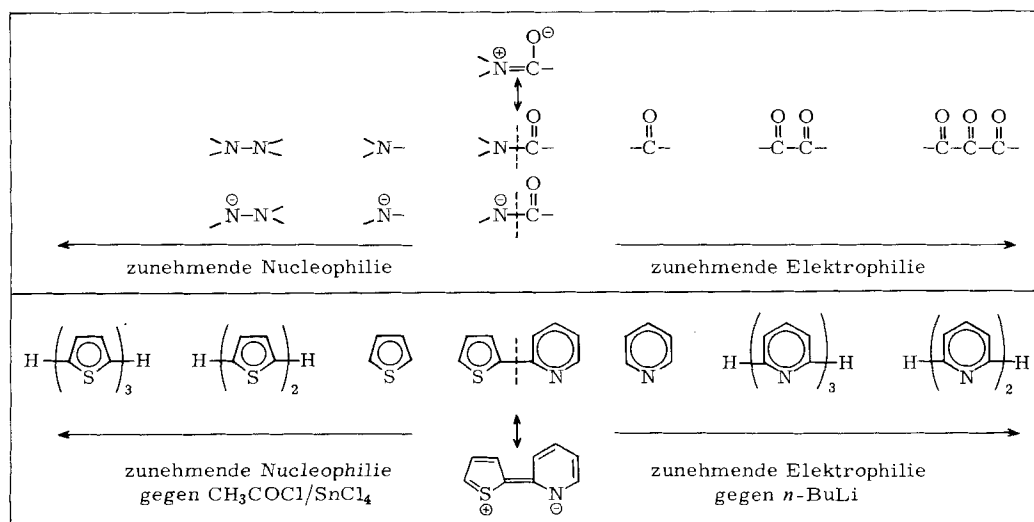
## 2.2. Reaktivität<sup>[42]</sup>

Kombinationen funktioneller Gruppen kommt in der organischen Chemie große Bedeutung zu. Die im oberen Teil von Schema 15 zusammengestellten Befunde gehören daher zum Grundwissen des Organikers: Verknüpfen von Gruppen des gleichen Typs (nucleo- oder elektrophil), zum Beispiel von Amin- oder Carbonyl-Funktionen, bewirkt eine Zunahme der für die Einzelgruppe typischen Reaktivität; durch Ver-

knüpfen einer nucleophilen Gruppe mit einer elektrophilen wird dagegen durch mesomere Wechselwirkung die Reaktivität

tät der Einzelgruppen gemindert. An die hohe Elektrophilie von Triketonen, die sich in der Tendenz zur Wasseranlagerung an der mittleren Carbonylgruppe äußert, sei in diesem Zusammenhang erinnert.

Reagentien gemäß Schema 16 gewonnen, bei denen praktisch nur Monosubstitutionsprodukte entstanden. Die Einzelergebnisse sind in Schema 17–20 zusammengefaßt. Über den Klammern sind die Verhältnisse angegeben, in denen die Monosub-



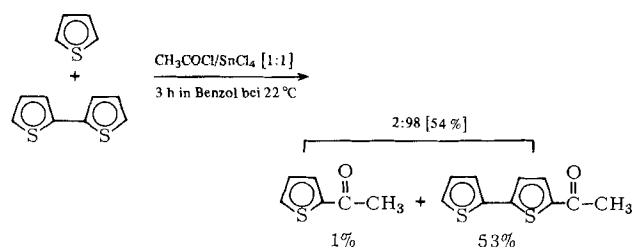
Schema 15. Relative Reaktivität von Kombinationen funktioneller Gruppen sowie von Heteroaromen.

Die in der Einleitung gestellte Frage, ob die Verhältnisse bei Heteroaromen-Kombinationen analog sind, kann nach unseren Untersuchungen im großen ganzen bejaht werden, wenn *Thiophen* und *Pyridin* als repräsentative Systeme sowie Acetylchlorid/ $\text{SnCl}_4$  bzw.  $n\text{-BuLi}$  als Reagentien gewählt werden. Die einzige Abweichung gegenüber den Verhältnissen im oberen Teil von Schema 15 besteht darin, daß *all- $\alpha$ -Terpyridin* in der Elektrophilieskala zwischen Pyridin und 2,2'-Bipyridin erscheint. Diese Abweichung dürfte auf der Bildung des sehr stabilen  $n\text{-BuLi}$ -Terpyridin-Komplexes (15) und der *m*-Stellung der terminalen Kerne am mittleren Ring des Terpyridins beruhen, die eine mesomere Wechselwirkung zwischen den terminalen Ringen verhindert.

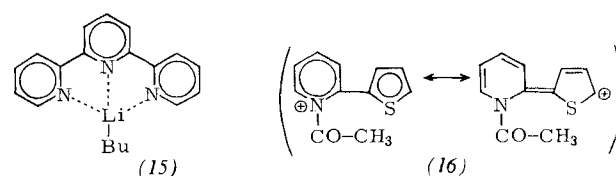
Die im unteren Teil von Schema 15 enthaltenen Informationen wurden durch Konkurrenzversuche mit den genannten

stitutionsprodukte bei den Konkurrenzversuchen (langsames Zutropfen der Reagens-Lösung zum Aromaten-Paar<sup>[42]</sup>) entstanden; die Gesamtausbeuten an den beiden Monosubstitutionsprodukten stehen in eckigen Klammern.

Daß in den Kombinationen von nucleophil mit elektrophilen Kernen die *nucleophile* Aktivität im Vergleich zu Thiophen drastisch geschwächt erscheint (Schema 17 und 19) führen wir auf die Bildung von *N*-Acetylverbindungen, z. B. (16), zurück, in denen der elektronenanziehende Effekt des elektrophilen Kerns stark erhöht ist. Dementsprechend werden für

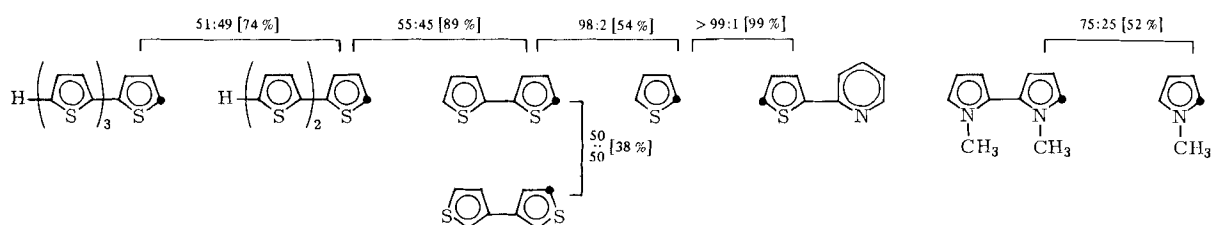


Schema 16. Typischer Konkurrenzversuch [43].

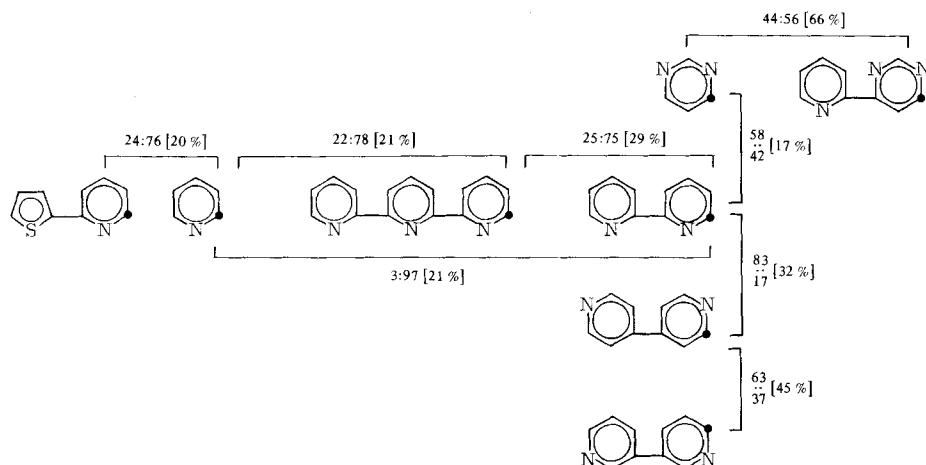


die Acetylierung pro mol dieser Kombinationen zwei mol Acetylchlorid (aber nur 1 mol  $\text{SnCl}_4$ ) benötigt<sup>[43]</sup>.

Schema 19 zeigt, daß sich die vom Pyrimidinkern verursachte Nucleophilieminderung am Thiophenkern von (17a),  $n=0$ , über zwei weitere Thiophenkerne auswirkt und erst nach dem dritten zusätzlichen Kern abgeklungen ist<sup>[39]</sup>. Das Verhältnis

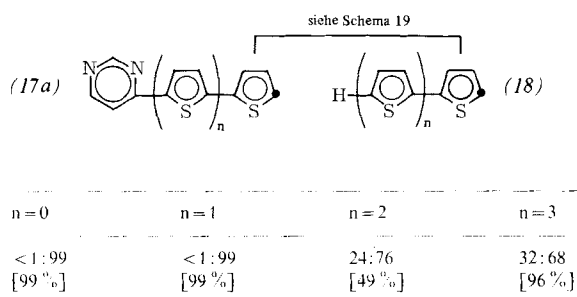


Schema 17. Konkurrenzversuche mit  $\text{CH}_3\text{COCl}/\text{SnCl}_4$  als Reagens (Acetylierung bei ●).



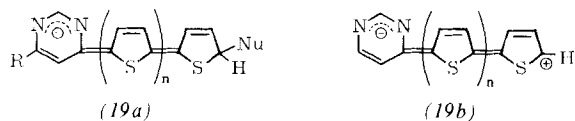
Schema 18. Konkurrenzversuche mit *n*-BuLi als Reagens (Butylierung bei ●).

32:68 entspricht nahezu dem statistischen Verhältnis, da (17a),  $n=3$ , eine nucleophile  $\alpha$ -Position, (18) dagegen zwei solche Positionen besitzt; die Acetylierung ist offenbar kinetisch kontrolliert.



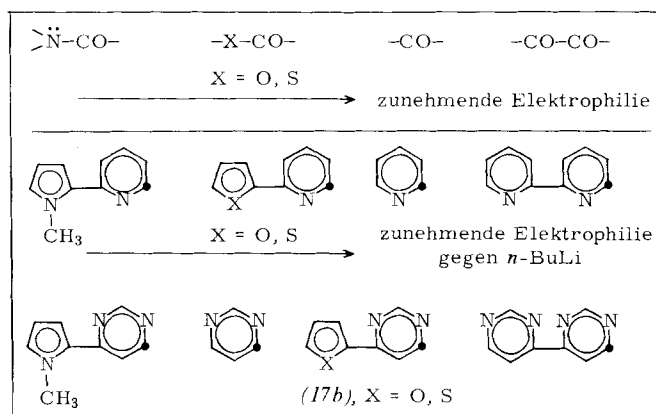
Schema 19. Konkurrenzversuche an „thienylogen Pyrimidinen“ mit  $\text{CH}_3\text{COCl}/\text{SnCl}_4$  als Reagens (Acetylierung bei ●) [39].

Die Verbindungen (17a) können als Thienyloge des Pyrimidins aufgefaßt werden (vgl. Schema 2). Die Nucleophilie ihrer terminalen Thiophenkerne wird zwar durch den Pyrimidinkern nicht umgepolt – Bildung von Addukten des Typs (19a) wurde bisher nicht beobachtet – aber kräftig verringert, wofür teilweise Ladungsverschiebung gemäß (19b) verantwortlich sein dürfte.



Weitere Ergebnisse von Konkurrenzversuchen sind in Schema 20 zusammengestellt (Einzelheiten siehe<sup>[42]</sup>): Die Zunahme der Carbonyl-Aktivität in Zeile 1 von links nach rechts ist altbekannt. Die „Pyridin-Aktivitäten“ (gegen *n*-BuLi) der Verbindungen in Zeile 2 sind analog abgestuft. Die „Pyrimidin-Aktivitäten“ (gegen *n*-BuLi) in den Verbindungen der Zeile 3 entsprechen dagegen aus ungeklärten Gründen<sup>[44]</sup> nicht ganz den Erwartungen, da bei den Konkurrenzversuchen mit Pyrimidin/(17b) die Diaromaten (17b) nur unwesentlich schwächer butyliert wurden als Pyrimidin, obgleich sie im Gegensatz

zum Pyrimidin (zwei Angriffsstellen) dem *n*-BuLi nur eine Angriffsstelle bieten<sup>[45]</sup>.



Schema 20. Elektrophilie von Carbonylverbindungen und arenoanalogen Systemen (Butylierung bei ●) [42].

Bei den Konkurrenzversuchen mit  $\text{CH}_3\text{COCl}/\text{SnCl}_4$  wurde sichergestellt, daß die entstandenen Monoacetylverbindungen unter den Versuchsbedingungen stabil sind. Bei den Konkurrenzversuchen mit *n*-BuLi entstehen primär Lithiumderivate von Dihydro-heteroaromaten, die zur Synthese der aromatischen Monosubstitutionsprodukte hydrolysiert und oxidiert werden müssen. Vermutlich sind die lithiierten Dihydro-heteroaromaten unter den Versuchsbedingungen weitgehend stabil und gehen bei der Hydrolyse und Oxidation praktisch quantitativ in die Substitutionsprodukte über. Gesichert ist diese Vorstellung jedoch noch nicht.

## 2.3. Spektren

### 2.3.1. NMR-Spektren<sup>[49]</sup>

Die in der Regel festgestellte verringerte chemische Reaktivität von  $\text{Ar}_{\text{Nu}}-\text{Ar}_{\text{E}}$ -Kombinationen im Vergleich zu den Einzelaromaten läßt vermuten, daß Elektronendichte von den nucle- auf die elektrophilen Kerne übergeht. Dies ist  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch nachweisbar<sup>[46]</sup>. Das 2-H-Atom des Pyrimidinkerns ist als Sonde besonders günstig, da sein Signal (Tabelle 3) praktisch nie von anderen Protonensignalen überlagert wird<sup>[13, 43]</sup>.



Tabelle 3.  $^1\text{H}$ -NMR-Signal von 2-H in den Pyrimidin-Derivaten A und B (ca. 0.12 M Lösung, TMS int., 20°C, in  $\text{CDCl}_3$ ) [43].

<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <math>\text{H}</math>    <b>A</b> </div> <div style="text-align: center;"> <math>\text{H}</math>    <b>B</b> </div> </div>	R	A $\delta$	B $\delta$
	2-(N-Methylpyrrolyl)	9.04	8.94
	2-Thienyl	9.13	9.03
	2-Furyl	9.14	9.00
	H	9.22	9.22
	2-Pyridyl	9.29	
	2-Pyrimidinyl	9.35	

Deutlicher macht sich der Elektronendichteausgleich in den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren bemerkbar<sup>[47]</sup>. Die in die Abbildungen 1 und 2 eingetragenen chemischen Verschiebungen können in erster Näherung als Maß für die Elektronendichteänderung an den C-Atomen gelten. Die Signale von C-3 und C-5 des Pyridinrings (Abb. 1) und von C-5 des Pyrimidinrings (Abb. 2) sind infolge erhöhter Elektronendichte hochfeld-, die Signale der nucleophilen Heteroaromaten dagegen tieffeldverschoben. Bei den Triaromaten von Abbildung 2 sind die Effekte besonders stark, da hier ein starker Acceptor Kern mit zwei Donorkernen verbunden ist.

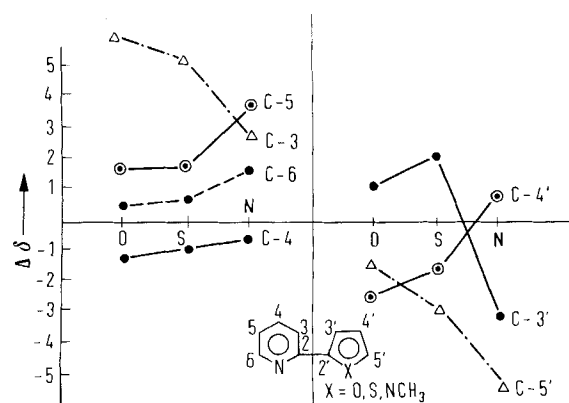


Abb. 1.  $^{13}\text{C}$ -NMR von Diaromaten: Auf Furan, Thiophen, N-Methylpyrrol oder Pyrimidin bezogene chemische Verschiebung (ca. 0.4 M Lösung, 20°C, in  $[\text{D}_6]$ -Dimethylsulfoxid, Standard TMS, Hochfeldverschiebung positiv) [47].

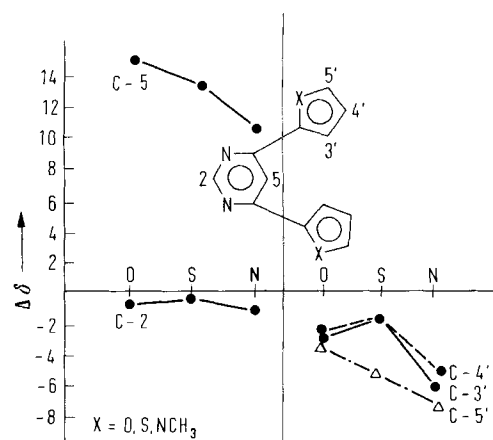


Abb. 2.  $^{13}\text{C}$ -NMR von Triaromaten: Auf Furan, Thiophen, N-Methylpyrrol oder Pyrimidin bezogene chemische Verschiebung (ca. 0.4 M Lösung, 20°C, in  $[\text{D}_6]$ -Dimethylsulfoxid, Standard TMS, Hochfeldverschiebung positiv) [47].

## 2.3.2. UV-Spektren

Hier soll lediglich auf den Unterschied in den Spektren zwischen *all-α*-Poly(*N*-methylpyrrol)<sup>[40]</sup> einerseits und *all-α*-Poly-thiophenen<sup>[48]</sup>, -furanen<sup>[19]</sup> und -pyrrolen<sup>[48]</sup> andererseits hingewiesen werden (Abb. 3). Das Konvergieren der Absorptionswellenlängen bei den *all-α*-Poly(*N*-methylpyrrolen), das deutlicher ausgeprägt ist als bei den Poly-*p*-benzolen<sup>[48]</sup>, wird durch den größeren Torsionswinkel zwischen den Ebenen benachbarter Kerne verursacht.

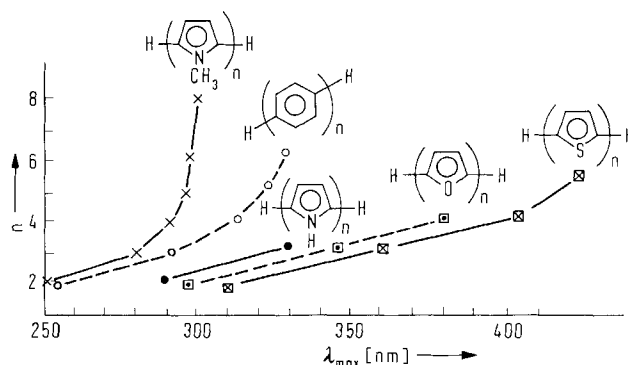
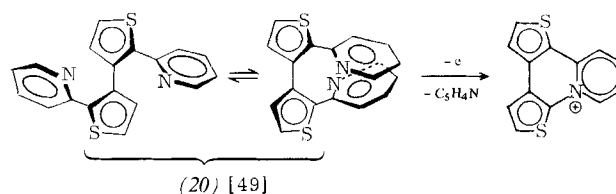


Abb. 3.  $\lambda_{\text{max}}$  im UV-Spektrum von Kombinationen  $(\text{Ar}_n)_n$ ; Lösungsmittel  $\text{CHCl}_3$ .

## 2.3.3. Massenspektren<sup>[49]</sup>

In den Massenspektren (70 eV) von Heteropolyaromaten treten Fragment-Ionen, die die Abspaltung einzelner Aromaten anzeigen, nach unseren Beobachtungen normalerweise *nicht* auf; intranucleare Bindungen werden offenbar weit rascher gespalten als internucleare. Ausnahmen sind Heterotetraaromaten mit terminalen Kernen in *o,o'*-Stellung zur mittleren internuclearen Bindung („*o,o'*-Verknüpfung“). Hier, z. B. bei (20), tritt regelmäßig ein intensiver  $(M^+ - \text{Ar})$ -Peak auf, der meist auch Basispeak ist (Tabelle 4). Die Kenntnis dieser Erscheinung ist bei Strukturmittlungen nützlich.

Die Massenzahl des  $(M^+ - \text{Ar})$ -Peaks von Tetraaromaten, die wie (20) aus zwei Arten von Aromaten bestehen, zeigt, daß jeweils ein *terminaler* Kern eliminiert wird. Dabei dürfte sich ein kondensierter Aromat bilden, denn ein intensiver  $(M^+ - \text{Ar})$ -Peak tritt nur auf, wenn die Cyclisierung zu einem kondensierten Aromaten formal möglich ist (weitere Argumente: <sup>[49]</sup>).



Heterotetraaromaten mit *o,o'*-Verknüpfung, bei denen die terminalen Kerne über CN-Bindungen am Mittelteil haften, spalten im Massenspektrometer ebenfalls einen terminalen Kern ab (Tabelle 4). Die  $(M^+ - \text{Ar})$ -Peaks sind aber wegen konkurrierender günstigerer Zerfallswege [H-Abspaltung, HCN-Abspaltung, Bildung von Fragmenten wie (21)] relativ schwach.

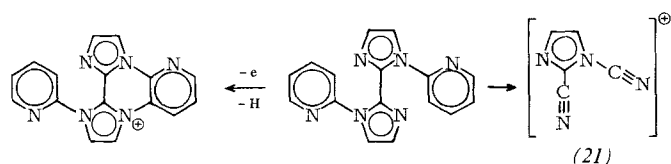


Tabelle 4. ( $M^+ - \text{Ar}$ )-Peaks in den Massenspektren von Heterotetraaromaten mit „*o,o'*“-Verknüpfung“.

Verbindung	Rel. Intensität [%]			
	( $M^+$ )	( $M^+ - 1$ )	( $M^+ - \text{Ar}$ )	$M^+ - \text{HCN}$
2,2'-Di(2-pyridyl)-3,3'-bithiophen (20)	9	2	100	—
3,3'-Di(2-pyridyl)-2,2'-bithiophen	6	—	100	—
3,3'-Di(4-pyrimidinyl)-2,2'-bithiophen	18	—	100	—
3,3'-Di(2-pyrazinyl)-2,2'-bithiophen	16	1	100	—
3,3'-Di(2-chinoxalyl)-2,2'-bithiophen	64	5	100	—
2,2'-Di(2-chinolyl)-3,3'-bi(benzo[ <i>b</i> ]thiophen)	23	—	100	—
5,5'-Di(5-pyrimidinyl)-4,4'-bipyrimidin [a]	35	15	100	—
3,3'-Di(3-pyridyl)-4,4'-bipyridin [b]	87	100	87	—
1,1'-Di(2-pyridyl)-2,2'-biimidazol	53	44	23	39
1,1'-Di(3-pyridyl)-2,2'-biimidazol	37	100	22	2
1,1'-Di(2-pyridyl)-5,5'-bipyrazol	100	65	6	90
1,1'-Di(2-pyridyl)-5,5'-bi(1,2,4-triazol)	100	45	22	72

[a] 5,5':4',4'':5'',5'''-Quaterpyrimidin.

[b] 3,3':4',4'':3'',3'''-Quaterpyridin.

### 3. Heterocyclopolyaromaten

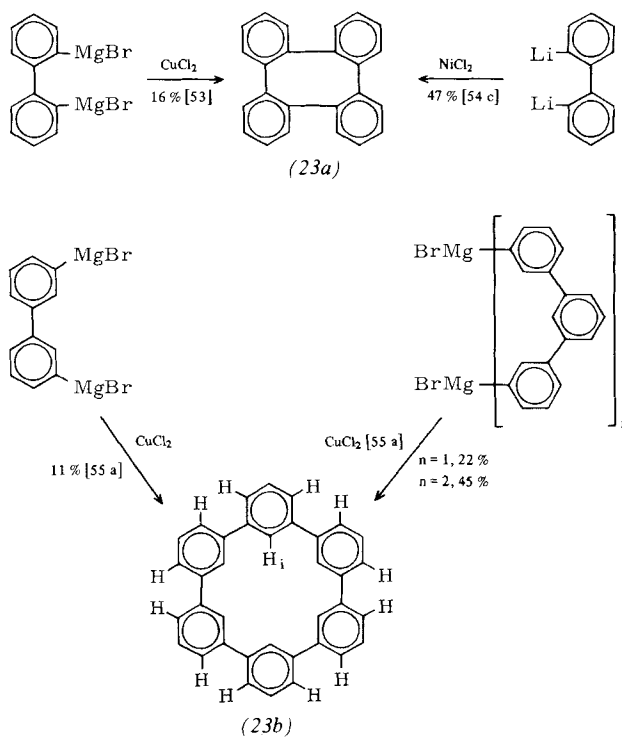
#### 3.1. Eine unattraktive Substanzklasse?

Anders als im Bereich der Organoelement-Verbindungen gibt es auf dem Gebiet der eigentlichen organischen Verbindungen gegenwärtig vermutlich nur noch wenige große weiße Flecken. Allerdings war die sicher sehr artenreiche Klasse der Heterocyclopolyaromaten noch 1973 unbekannt, wenn man von Heterocyclodiaromaten wie (22a)<sup>[50]</sup> oder (22b)<sup>[51]</sup> absieht<sup>[52]</sup>.



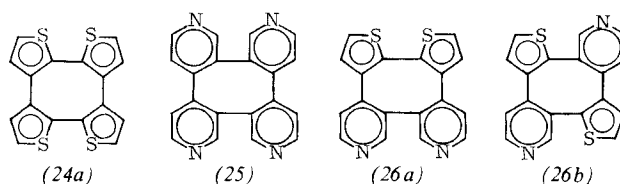
Carbocyclische Cyclopolyaromaten kennt man dagegen schon seit Jahrzehnten. Das erste Beispiel, Cyclotetrabenzol (Tetraphenylen) (23a), wurde 1943 von Rapson, Shuttleworth und van Niekerc<sup>[53]</sup> durch oxidative Kupplung einer Di-Grignard-Verbindung dargestellt (Schema 21). Weitere Synthesen und Untersuchungen sind hauptsächlich den Arbeitsgruppen um Wittig<sup>[54]</sup> und Staab<sup>[55]</sup> zu verdanken. Die Carbocyclen wurden in meist bescheidenen Ausbeuten durch oxidative Kupplungen metallierter Ausgangsverbindungen mit Übergangsmetallhalogeniden gewonnen; die Eigenschaften der Produkte, z. B. (23b), entsprechen im wesentlichen den Erwartungen.

Wir versuchten, Zugang zu den Heterocyclopolyaromaten zu gewinnen, die hinsichtlich der chemischen Reaktivität interessanter zu sein versprochen als ihre carbocyclischen Analoga, da bei ihnen die an offenkettigen Heteropolyaromaten beobachteten Wechselwirkungen zwischen benachbarten Kernen (vgl. Abschnitt 2.2) ebenfalls zu erwarten sind. Man konnte vermuten, daß z. B. bei (24a) und (25) die für die Einzelkerne typische Reaktivität verstärkt ist, während es bei (26a)



Schema 21. Cyclopolybenzole (Polyphenylene).

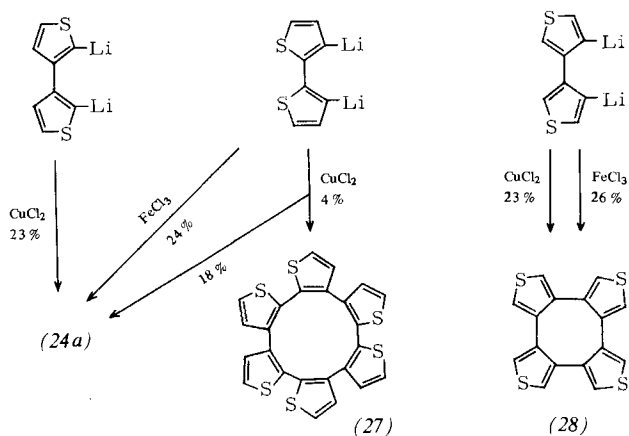
und besonders bei (26b) zur gegenseitigen Desaktivierung der nucleo- und elektrophilen aromatischen Ringglieder kommen sollte.



### 3.2. Metallorganische oxidative Kupplung als Cyclisierungsschritt

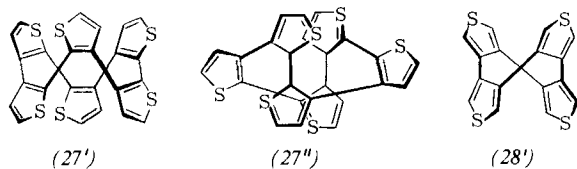
#### 3.2.1. Gleichartige aromatische Ringglieder

Die bei der Darstellung von Cyclotetrabenzol bewährte Methode der oxidativen Kupplung konnte auf heterocyclische Ausgangsverbindungen übertragen werden. Von den Dibromiden<sup>[56]</sup> ausgehend wurden durch Br/Li-Austausch und oxidative Kupplung zunächst die Cyclotetrathiophene (**24a**) und (**28**) erhalten (Schema 22)<sup>[9, 13, 57, 58]</sup>. Als Nebenprodukt entstand bei einer Umsetzung das Cyclohexathiophen (**27**). Cyclohexathiophene, also zu (**22a**) analoge Produkte, konnten nicht nachgewiesen werden.

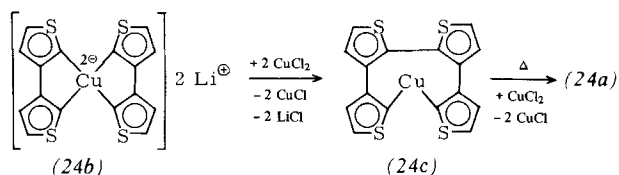


Schema 22. Cyclopolythiophen-Synthesen.

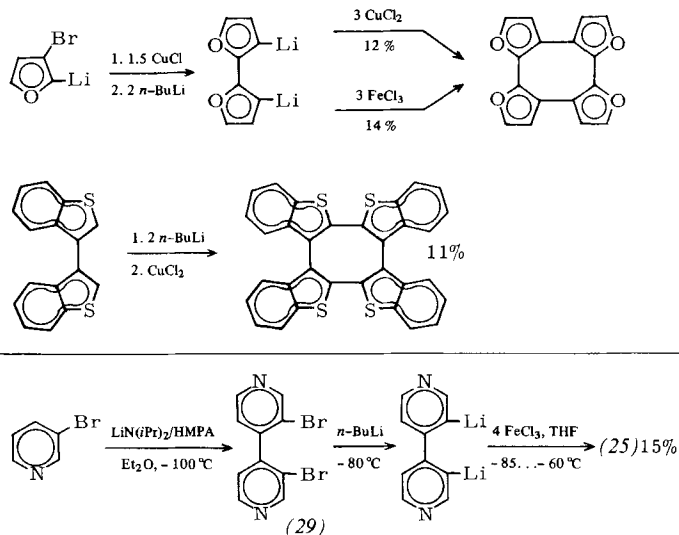
Für (**28**) wurde durch Röntgen-Strukturanalyse<sup>[59]</sup> die räumliche Struktur (**28'**) ermittelt. Der Winkel zwischen den Ebenen benachbarter Kerne beträgt 53.7° und ist damit erheblich kleiner als bei Cyclotetrabenzol (**23a**) (ca. 70°)<sup>[60]</sup>. Dies entspricht der Erwartung, denn zur Einbnung von (**28'**) bedarf es einer etwas geringeren Deformation der Valenzwinkel als bei (**23a**). Für (**24a**) und die übrigen synthetisierten Heterocyclotetraaromaten sind analoge nichtplanare Strukturen anzunehmen. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Cyclohexathiophens (**27**) stimmt praktisch völlig mit dem von (**28'**) überein. (**27**) dürfte daher die räumliche Struktur (**27'**) und nicht (**27''**) zukommen<sup>[61]</sup>.



Der Mechanismus der zu (**24a**) und analogen Verbindungen führenden Kupplungen ist noch unklar. Nimmt man einen analogen Reaktionsweg an, wie ihn Wittig et al.<sup>[54c]</sup> für die Bildung des Cyclotetrabenzols vorschlugen und durch experimentelle Befunde stützten, so treten bei der zu (**24a**) führenden Oxidation mit CuCl<sub>2</sub> der at-Komplex (**24b**) und der Metallocyclus (**24c**) als Zwischenprodukte auf.



Zwei weitere nucleophile Cyclotetraaromaten (Schema 23) konnten aus bekannten Vorstufen<sup>[62, 63]</sup> analog dargestellt werden<sup>[9, 13, 57, 58]</sup>. Die diffizile Synthese des Cyclotetrafurans<sup>[64]</sup> war erst nach mehreren Versuchen reproduzierbar<sup>[65]</sup>.



Schema 23. Weitere homotype [66] Heterocyclotetraaromaten durch oxidative Kupplung. Oben: nucleophile aromatische Ringglieder; unten: elektrophile aromatische Ringglieder.

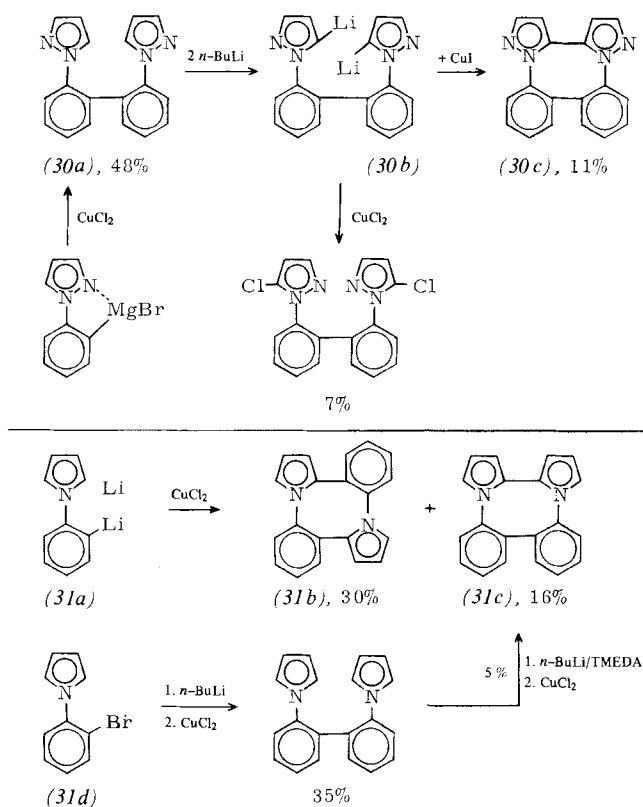
Versuche zur Synthese von Cyclopolyaromaten mit ausschließlich *elektrophilen* heteroaromatischen Ringgliedern durch oxidative Kupplung waren bisher nur beim Cyclotetrapyridin (**25**) erfolgreich. Die Metallamid-Kupplung von 3-Brompyridin (vgl. Abschnitt 2.1.2) führte zu (**29**)<sup>[31]</sup>, das in Gegenwart von FeCl<sub>3</sub> mit der entsprechenden Dilithiumverbindung zu (**25**) reagierte; bei Verwendung von CuCl<sub>2</sub> entstand dagegen (**25**) nur in Spuren<sup>[67]</sup>.

#### 3.2.2. Zwei Arten aromatischer Ringglieder

Bei der Synthese von (**30c**), dem ersten Heterocyclopolyaromat mit verschiedenartigen aromatischen Ringgliedern (Schema 24)<sup>[68, 69]</sup>, war selektive Verknüpfung von Pyrazol und Benzol möglich, da 1-Phenylpyrazol mit Grignard-Verbindungen spezifisch am Phenyl-<sup>[70]</sup> und der Tetraaromat (**30a**) mit *n*-BuLi spezifisch am Pyrazolyl-Rest metalliert werden<sup>[68]</sup>. CuCl<sub>2</sub>, meist das Reagens der Wahl bei oxidativen Kupplungen via Organokupferverbindungen, versagte beim Versuch zur Cyclisierung der Dilithiumverbindung (**30b**) und wirkte chlorierend. Bei der Cyclisierung mit CuI/O<sub>2</sub> besteht Explosionsgefahr<sup>[71]</sup>.

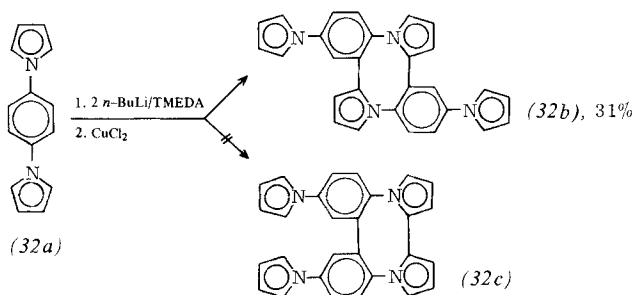
Weit besser waren cyclische Pyrrol-Benzol-Kombinationen zugänglich (Schema 24 unten). Bei der Kupplung der Dilithiumverbindung (**31a**), die bei der Umsetzung von 1 mol 1-Phenylpyrrol mit 2 mol *n*-BuLi/Tetramethylethylen-diamin (TMEDA) praktisch quantitativ entsteht<sup>[40b, 72]</sup>, interessierte, ob sich bevorzugt (**31b**) oder (**31c**) bildet. Weshalb hauptsächlich der Makrocyclus mit alternierender Anordnung der Kerne anfällt, ist ungeklärt. Für die beiden Cyclisierungsprodukte konnte die Strukturzuordnung nur durch die von (**31d**)<sup>[73]</sup> ausgehende Synthese des Isomers (**31c**) getroffen werden<sup>[40b]</sup>.

Bei der angegebenen Umsetzung<sup>[40b]</sup> des Triaromaten (**32a**)<sup>[73]</sup> konnten der erwartete Cyclohexa-aromat [Analogon zu (**36b**)] sowie der disubstituierte Cyclotetraaromat (**32c**)



Schema 24. Heterotype [66] Heterocyclohexaarene durch oxidative Kupplung.

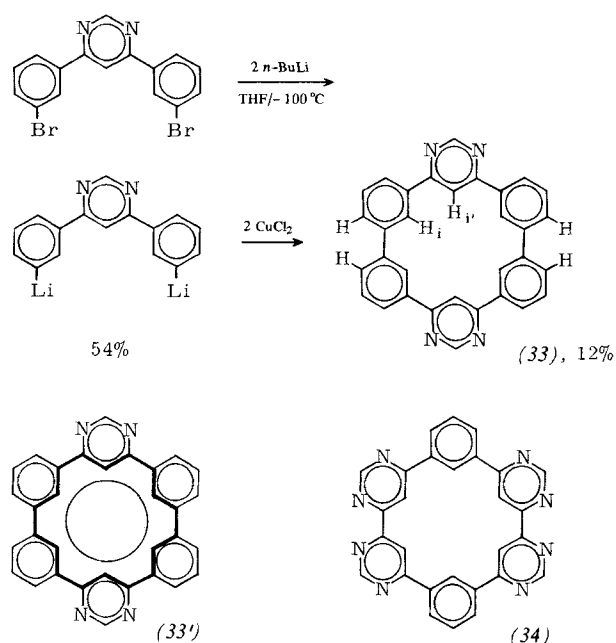
nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. (32c) dürfte sich aus sterischen Gründen weniger leicht bilden als das in relativ guter Ausbeute erhaltene, ziemlich gut lösliche, farblose Isomer (32b), dem das Ringsystem (31b) zugrunde liegt.



Bei der Synthese von (33) (Schema 25)<sup>[69, 74]</sup>, des ersten Heterocyclohexaarene mit verschiedenartigen Ringgliedern, muß der formulierte doppelte Br/Li-Austausch wegen der konkurrierenden *n*-BuLi-Addition an den Pyrimidin-Kern unter starker Kühlung durchgeführt werden.

Während im Hexa-*m*-phenylen (23b) (Schema 21) die Ebenen benachbarter Benzolringe um ca. 30° gegeneinander verdreht sind<sup>[75]</sup>, beträgt laut Röntgen-Strukturanalyse<sup>[76]</sup> der entsprechende Winkel beim Tetraaza-hexa-*m*-phenylen (33) höchstens 1°. Dies dürfte darauf zurückgehen, daß bei (23b) in der äußeren Sphäre sechs Paare von *o,o'*-Protonen die Einebnung sterisch hindern, bei der Tetraazaverbindung dagegen nur zwei Paare. Intramolekulare H-Brücken von den Benzolkernen zu den N-Atomen könnten ebenfalls wirksam sein.

Die Röntgen-Strukturanalyse von (33) zeigt auch, daß es bei den Bindungen (C—C<sub>aromat.</sub>: 1.38 Å; C—C<sub>internuclear</sub>: 1.48 Å) des inneren Ringes, der formal einem [18]Annulen-



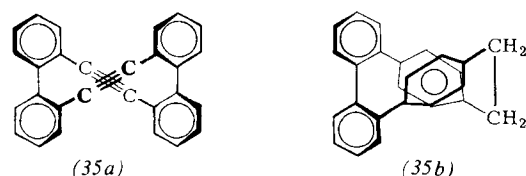
Schema 25. Heterocyclohexaarene mit kranzartiger Struktur.

Ring entspricht, zu keinem Längenausgleich kommt. Erwartungsgemäß ist also der aromatische Charakter der einzelnen Benzolringe nicht zugunsten eines aromatischen [18]Annulensystems abgeschwächt. Die Formulierung als kondensiertes aromatisches System (33') wäre daher abwegig.

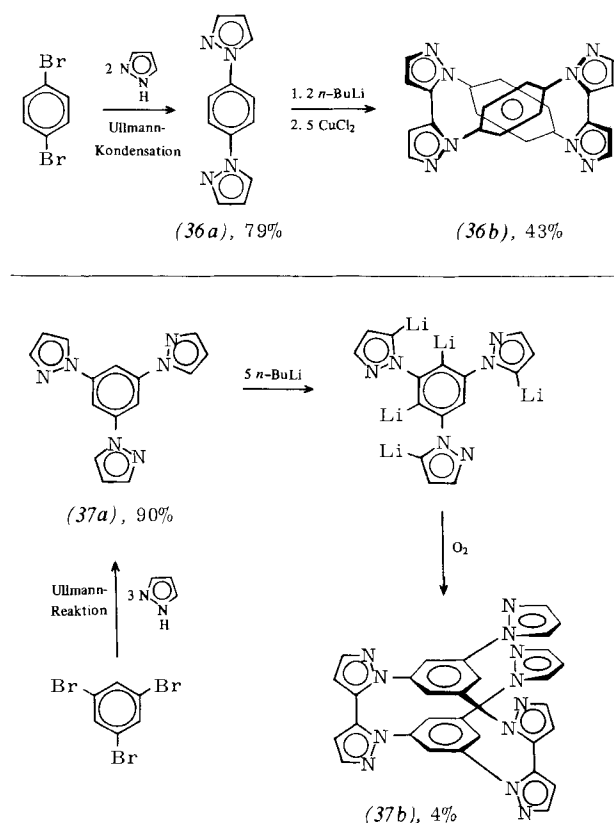
Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Hexa-*m*-phenylen (23b) (Schema 21) erscheinen die Signale der inneren Protonen bei  $\delta = 8.85$ . Die entsprechenden Signale der Tetraazaverbindung (33) bei  $\delta = 9.42$  (H<sub>i</sub>) und 9.51 (H<sub>i'</sub>) sind demgegenüber deutlich tieffeldverschoben. Dies dürfte zum Teil auf die stärkere gegenseitige Bedrängung (van-der-Waals-Wechselwirkung) zurückgehen. Beim Octaaza-hexa-*m*-phenylen (34) (Synthese siehe Abschnitt 3.4) finden sich die Signale der inneren Protonen H<sub>i</sub> und H<sub>i'</sub> bei  $\delta = 9.75$ , also noch weiter tieffeldverschoben. Daher dürfte auch dieser Cyclohexaarene planar sein, was wegen des Fehlens äußerer, sich sterisch hindernder *o,o'*-Protonenpaare verständlich ist.

Da die Verbindungen (35a) und (35b)<sup>[77, 78]</sup> bekannt sind, war zu erwarten, daß außer kranzartigen Cyclohexaarenen (Schema 25) auch solche möglich sind, bei denen zwei Kerne mit der Breitseite aufeinander liegen. Die Frage nach den chemischen und spektroskopischen Eigenschaften macht solche Verbindungen zu interessanten Syntheszielen.

Es gelang, Verbindung (36b) als erste dieses Typs in annehmbarer Ausbeute zu synthetisieren (Schema 26)<sup>[40]</sup>. Der Versuch zur Darstellung eines analogen Heterobicyclooctaarene mit über drei Bispyrazolyl-Brücken verknüpften Benzolkernen führte dagegen nicht zum Ziel, sondern in geringer Ausbeute zu einem disubstituierten Cyclohexaarene, dem wir die Struktur (37b) zuschreiben<sup>[79]</sup>. Bei der oxidativen



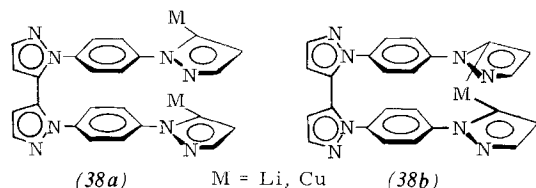
Kupplung der Vorstufe mit  $\text{CuCl}_2$  statt mit  $\text{O}_2$  betrug die Ausbeute an (37b) nur 1%<sup>[40b]</sup>.



Schema 26. Heterocyclohexaarenen mit „face to face“-Anordnung zweier Ringe.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (in  $\text{CDCl}_3$ ) von (36b) sind die Signale (Singulett,  $\delta=6.97$ ) der Phenyl-Protonen im Vergleich zu denen der Ausgangsverbindung (36a) ( $\delta=7.80$ ) deutlich hochfeldverschoben. Dies entspricht den Verhältnissen beim [2.2]Paracyclophan<sup>[80]</sup>, bei (35b)<sup>[78]</sup> sowie bei anderen Phanen und kann mit dem Anisotropie-Einfluß des benachbarten Phenyl-Restes erklärt werden<sup>[80]</sup>.

Bei den bisher behandelten Synthesen von Heterocyclopolyaromaten durch oxidative Kupplung betrug die Ausbeute im Cyclisierungsschritt maximal 31 %. Die hohe Ausbeute an (36b) – 43 % – ist daher überraschend. Da bei der Cyclisierung von (36a) die beiden CC-Bindungen wohl kaum synchron geknüpft werden, muß man annehmen, daß der intermediär auftretende Hexaaromat in der cisoiden Konformation (38a) oder als Metalloctylus (38b) vorliegt oder aber leicht in diese Strukturen übergeht (vgl. <sup>[49]</sup>).



### 3.3. Nucleophile aromatische Substitution als Cyclisierungsschritt

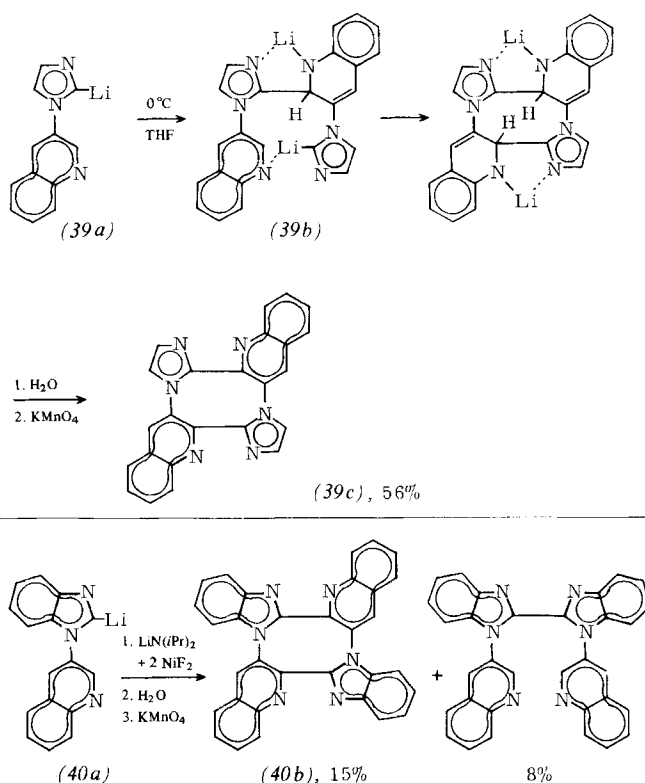
#### 3.3.1. Verknüpfungsprinzip 2 + 2

Da die Verknüpfung eines nucleophilen Heteroaromaten mit einem elektrophilen besonders einfach ist (vgl. Abschnitt

2.1.1), erschien die Cyclisierung von zwei Molekülen eines monolithierten Diaromaten, der wie (39a) ein stark nucleophiles und stark elektrophiles Zentrum aufweist, sehr aussichtsreich. Diese Art Cyclisierung gelang in vier Fällen.

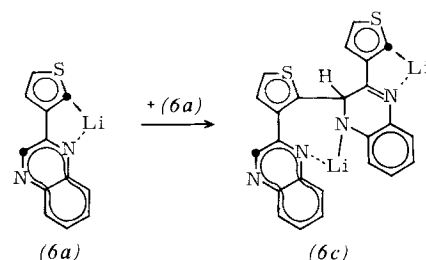
Besonders glatt cyclisierte das lithiierte 3-(1-Imidazolyl)-chinolin (39a) (Schema 27)<sup>[68, 81, 82]</sup>. Hierzu dürfte die in der Zwischenstufe (39b) anzunehmende Chelatbrücke beitragen, da sie die nahe Nachbarschaft der terminalen Kerne erzwingt. Im Gegensatz zur Synthese von (40b), (41c) und (42) verbesserte  $\text{CuF}_2$ - oder  $\text{NiF}_2$ -Zusatz die Ausbeute an (39c) nicht.

Das analoge Benzimidazol-Derivat (40a) lieferte aus ungeklärten Gründen den erwarteten Cyclotetraaromaten nur in 3 % Ausbeute; Zusatz von 2 Äquivalenten  $\text{NiF}_2$  (siehe unten) zum Reaktionsgemisch erhöhte die Ausbeute auf 15 %<sup>[68, 81]</sup>. Die verglichen mit Imidazol größere Elektrophile des Benzimidazols dürfte für die Bildung des angegebenen Nebenprodukts verantwortlich sein (Addition von (40a) an die entsprechende nichtlithiierte Verbindung).



Schema 27. Cyclisierung von Imidazolid-analogen [83] Diheteroaromaten.

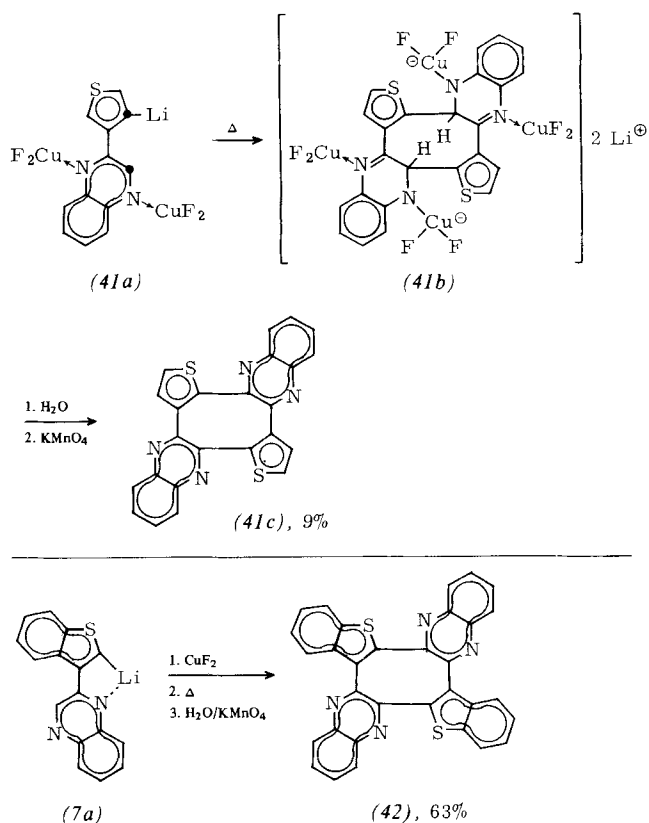
Die entsprechende Cyclisierung der lithiierten Thiophen-Chinoxalin-Kombination (6a) konnte zunächst nicht verwirklicht werden, da beim Erwärmen nur die in Abschnitt 2.1.3 erwähnten offenkettigen Oligomere (6b) entstanden. Wir führen dies auf die Chelatbrücken in (6a) sowie (6c) und



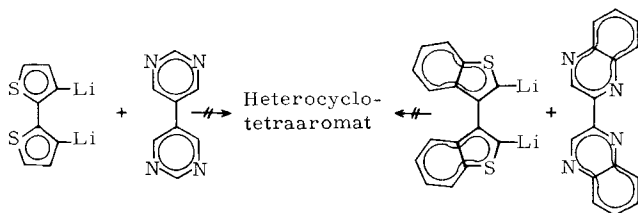
analogen Zwischenprodukten zurück, da sie die beiden aktiven Zentren (durch Punkte markiert) in der für die Cyclisierung ungünstigen *trans*-Stellung fixieren.

Die gewünschte Cyclisierung zu (41c) (Ausbeute 9%) trat erst ein, als man die THF-Lösung von (6a) mit 2 Äquivalenten  $\text{CuF}_2$  versetzte (Schema 28)<sup>[26, 27]</sup>. Der Effekt des  $\text{CuF}_2$  kann damit erklärt werden, daß es die N-Atome des Chinoxalin-Systems gemäß (41a) komplexiert, was die Fixierung der „falschen“ Konformation von (6a) aufheben und gleichzeitig die Elektrophilie erhöhen sollte. Die spekulative Formel (41b) soll die Komplexizität des Reaktionsgeschehens verdeutlichen.

Das in Abschnitt 2.1.3 ebenfalls erwähnte Benzohomologe (7a) cyclisiert auch ohne  $\text{CuF}_2$ -Zusatz. Zugabe von 2 Äquivalenten wasserfreiem  $\text{CuF}_2$  oder  $\text{NiF}_2$ <sup>[84]</sup> erhöhte aber die Ausbeute am Cyclisierungsprodukt (42) von 11% auf 63 bzw. 26%<sup>[26, 27]</sup>. 63% ist die Rekord-Ausbeute bei den bisherigen Heterocyclopolyaromaten-Synthesen. Es ist bezeichnend, daß sie und auch die zweitbeste Ausbeute [56% an (39c)] durch  $\text{Ar}_{\text{Nu}}-\text{Ar}_{\text{E}}$ -Verknüpfungen erzielt wurden, die sich auch bei der Synthese offenkettiger Systeme als besonders günstig erwiesen haben (vgl. Abschnitt 2.1.3).



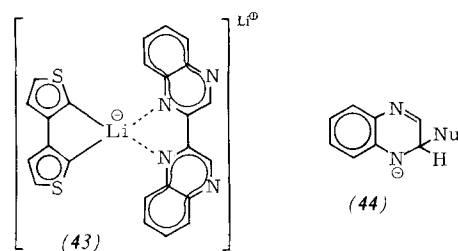
Schema 28.  $\text{CuF}_2$ -Assistenz bei Cyclotetraaromaten-Synthesen.



Schema 29. Nichtrealisierte Cyclisierungen [13, 26].

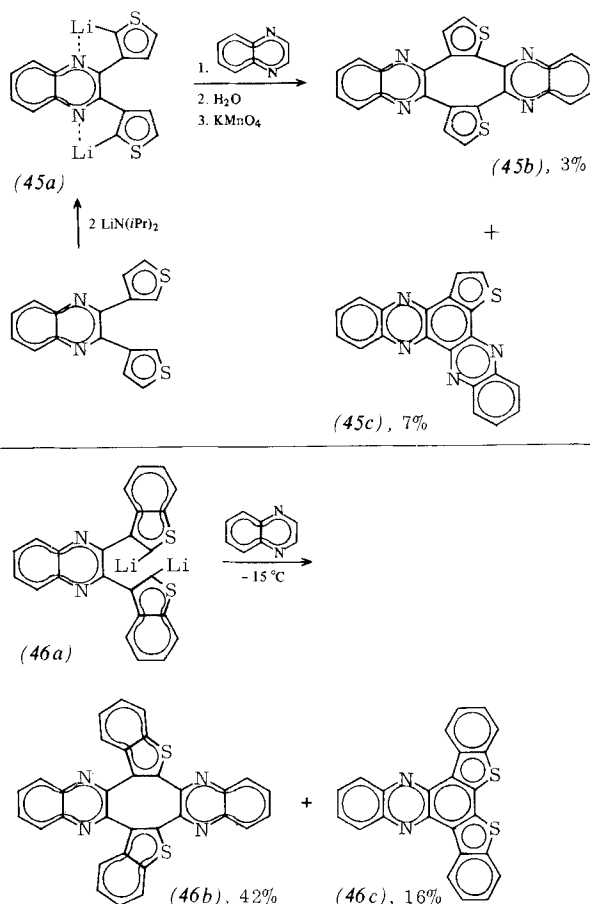
Die Umsetzung eines dilithiierten nucleophilen Diaromaten mit einem elektrophilen Diaromaten, etwa nach Schema 29,

erschien als Methode zur Synthese von Heterocyclotetraaromaten ebenfalls aussichtsreich, aber alle Versuche schlugen fehl. Wir vermuten, daß die Dilithiumverbindungen durch Komplexierung desaktiviert werden, z. B. gemäß (43) (vgl. Abschnitt 2.1.4).



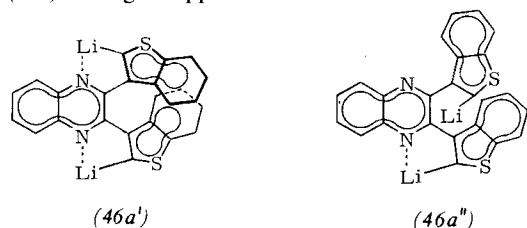
### 3.3.2. Verknüpfungsprinzip 3 + 1

Das Chinoxalin-System, das schon wegen der beiden benachbarten elektrophilen Zentren als günstige Baugruppe für Cyclotetraaromaten-Synthesen erscheinen muß, ist für den kritischen Cyclisierungsschritt bei Cyclotetraaromaten-Synthesen besonders vorteilhaft. Wird nämlich eines der beiden elektrophilen Zentren unter Bildung eines Addukts (44) angegriffen, so steigt die Elektrophilie des zweiten Zentrums an, da aus der „aromatischen“ CN-Doppelbindung eine „normale“ CN-Doppelbindung wird. Es bedarf daher besonderer Maßnahmen (Vorlegen des Chinoxalins, langsame Zugabe des Nucleophils<sup>[85]</sup>), wenn man statt der doppelten eine einfache nucleophile Addition am Chinoxalin-System erreichen will. Die Umsetzung des lithiierten Triaromaten (45a) mit Chinoxalin führte zwar zur gewünschten Verbindung (45b) (Schema 30), jedoch nur in geringer Ausbeute<sup>[26]</sup>.

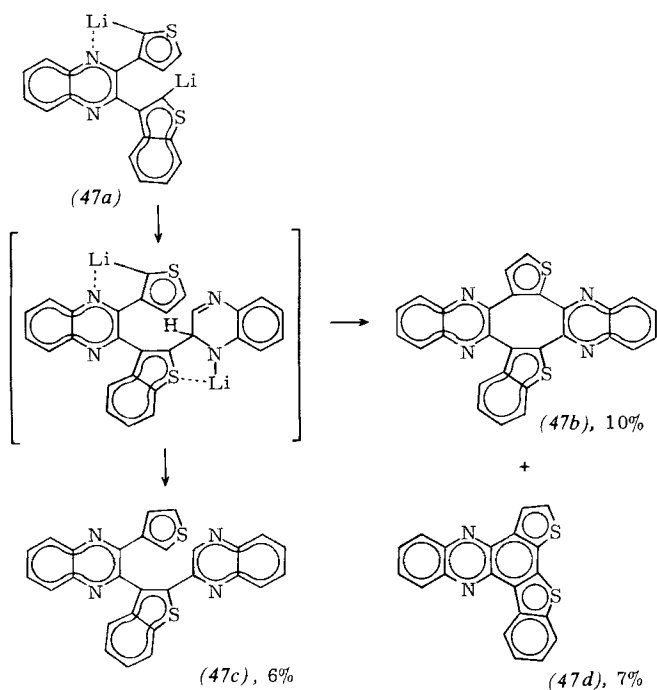


Schema 30. Heterocyclotetraaromaten-Synthesen mit Dilithiumverbindungen.

Eine weit vorteilhaftere Ausgangskomponente ist die analog dargestellte Dilithium-Verbindung (46a)<sup>[26, 69]</sup>. Vermutlich ist wegen der Gruppenthäufung in den Konformationen (46a') und (46a'') die für die Cyclisierung vorteilhaftere Konformation (46a) begünstigt. Die Reaktionstemperatur beeinflusst das Produktverhältnis deutlich: Bei +20 statt -15°C (Schema 30) beträgt die Ausbeute an (46b) und (46c) 18 bzw. 69%. Die Röntgen-Strukturanalyse<sup>[76]</sup> bestätigt die erwartete, zu (28') analoge Doppelwannen-Struktur.



Durch Umsetzen von (47a) mit Chinoxalin entstand (47b), der erste Heterocyclotetraaromat mit drei Arten von Ringgliedern (Schema 31)<sup>[26]</sup>. Das Nebenprodukt (47c) erlaubt den Schluß, daß zunächst der Benzothienyl-Rest mit dem Chinoxalin verknüpft wird. Dies entspricht der Erwartung, denn beim Thienyl-Rest von (47a) ist eine die Nucleophilie senkende Chelat-Fixierung an ein N-Atom des Chinoxalin-Systems aus sterischen Gründen wahrscheinlicher als beim Benzothienyl-Rest.

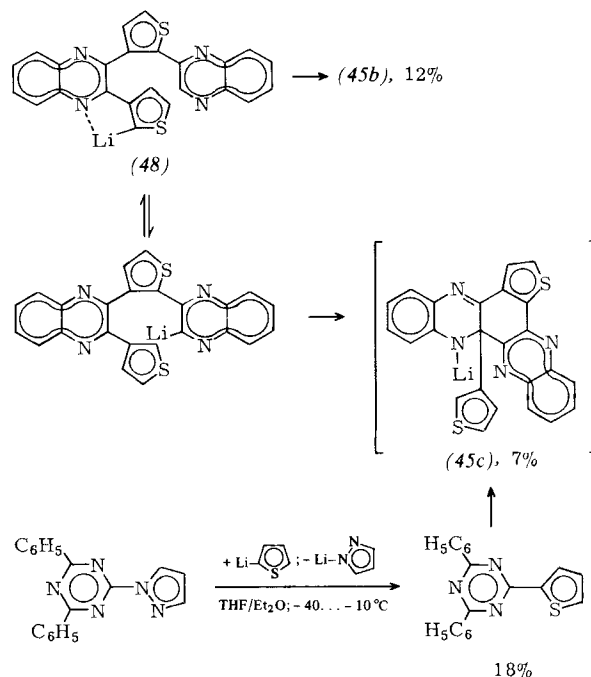


Schema 31. Heterocyclotetraaromat mit drei Arten von Ringgliedern.

### 3.3.3. Verknüpfungsprinzip 4+0

Bei der Cyclisierung des lithiierten Tetraaromaten (48) zur bereits erwähnten Verbindung (45b) war die Ausbeute überraschend gering<sup>[26]</sup>. Dies mag zum Teil darauf zurückgehen, daß die zu (48) führende Lithiierung mit Lithiumdiisopropylamid nicht spezifisch an der angegebenen Stelle erfolgt (vgl. Abschnitt 2.1.4)<sup>[86]</sup>. Ausbeutesenkend wirkte auch die zum kondensierten System (45c) führende ungewöhnliche intramolekulare nucleophile Substitution, bei der ein 3-Thienyl- gegen einen 2-Chinoxaliny-Rest ausgetauscht wird

(Schema 32). Die Kernabsplattung aus (48) (zwei terminale Kerne in *o,o'*-Stellung zur mittleren internuclearen Bindung) ist der Kernabsplattung bei der Massenspektrometrie struktur-analoger Tetraaromaten (vgl. Abschnitt 2.3.3) vergleichbar.



Schema 32. Tetraaromaten-Cyclisierung und Kern-Kern-Austausch (siehe auch Schema 30).

Ein gleichartiger Kern-Kern-Austausch wurde von uns nur in einem weiteren Fall beobachtet: Bei der in Schema 30 formulierten Reaktion muß das Nebenprodukt (45c) auf diese Weise entstanden sein. Daß entsprechende Reaktionen *inter*-molekular möglich sind, zeigt der in Schema 32 unten angegebene 1-Pyrazolyl-/2-Thienyl-Austausch<sup>[87]</sup>. – Diesen Substitutionen, die nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus erfolgen dürften, ist gemeinsam, daß sie an einem *stark* elektrophilen Kern stattfinden.

### 3.4. Metallamid-Kupplung als Cyclisierungsschritt<sup>[\*]</sup>

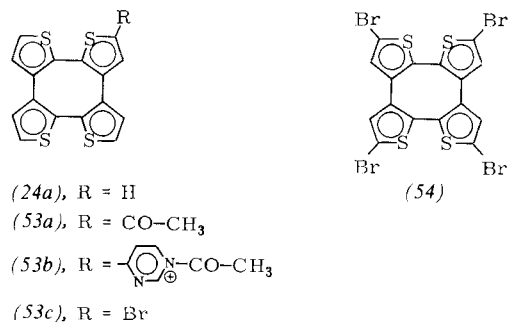
Das durch oxidative Kupplung von 5-Lithiopyrimidin<sup>[88]</sup> erhaltene 5,5'-Bipyrimidin (57%) (Schema 33)<sup>[13, 57b, 58]</sup> ging bei Lithiumdiisopropylamid-Zusatz in das Quaterpyrimidin (49a) sowie das Cyclotetrapyrimidin (49b) über. (49a) cyclisierte bei erneuter Umsetzung mit Lithiumdiisopropylamid<sup>[13, 57b, 58]</sup>, wobei möglicherweise die Fixierung der cisoiden Konformation durch Komplexbildung mit Lithiumdiisopropylamid nach (49c) eine Rolle spielt. Dies würde erklären, weshalb das Quaterpyrimidin (50), dem die beiden Stickstoffatome zur entsprechenden Komplexierung fehlen, nicht analog cyclisiert werden kann<sup>[31]</sup>.

Die Kupplung von 3,3'-Bipyridin<sup>[31, 57b]</sup> führte nur in sehr geringer Ausbeute zu einem Cyclotetrapyridin (Schema 33). Das wesentlich besser zugängliche Cyclotetrapyridin (25) wurde in Abschnitt 3.1 erwähnt.

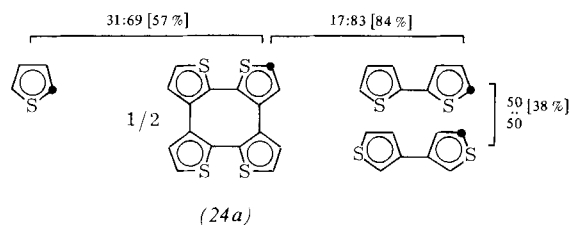
[\*] Vgl. Abschnitt 2.1.2.

### 3.5. Nähere Untersuchung des Heterocyclotetraaromaten (24a)

Von den synthetisierten Heterocyclopolyaromaten wurde bisher nur das Cyclotetrathiophen Cycloocta[1,2-*b*:4,3-*b'*:5,6-*b''*:8,7-*b'''*]tetrathiophen (24a) näher untersucht. Da die Züchtung geeigneter Kristalle bisher nicht gelang, war eine Röntgen-Strukturanalyse unmöglich; zweifellos sind aber die räumlichen Verhältnisse denen des röntgenanalytisierten<sup>[59]</sup> Isomers (28) sehr ähnlich (vgl. Abschnitt 3.2.1). Im UV-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>) von (24a) liegt  $\lambda_{\max}$  bei 278 nm und somit zwischen  $\lambda_{\max}$  von 3,3'-Bithiophen (263 nm) und 2,2'-Bithiophen (297 nm). Offenbar verhindert die nicht coplanare Anordnung der Kerne eine weitreichende Wechselwirkung der  $\pi$ -Elektronen.

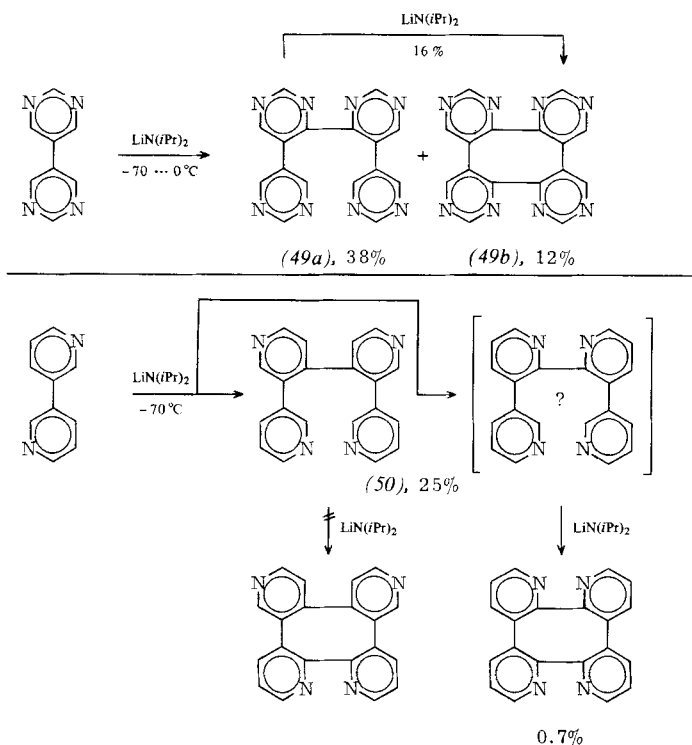


Die Umsetzung von (24a) mit je einem Äquivalent Acetylchlorid und SnCl<sub>4</sub> führt in 45proz. Ausbeute zur Monoacetylverbindung (53a); Diacetylverbindungen wurden zu weniger als 3% gebildet<sup>[89, 90]</sup>. Die Einführung des elektronenanziehenden Acetyl-Restes vermindert also die Nucleophilie nicht nur des acetylierten Thiophenringes, sondern des gesamten Makrocyclus deutlich, was angesichts der ausgeprägt unebenen Struktur überrascht. – Wie Konkurrenzversuche mit Acetylchlorid/SnCl<sub>4</sub> zeigen (Schema 34), liegt (24a) in der Nucleophilitätsskala zwischen Thiophen und 2,2'-Bithiophen<sup>[89]</sup> (Bedingungen der Konkurrenzversuche vgl. <sup>[142]</sup>).



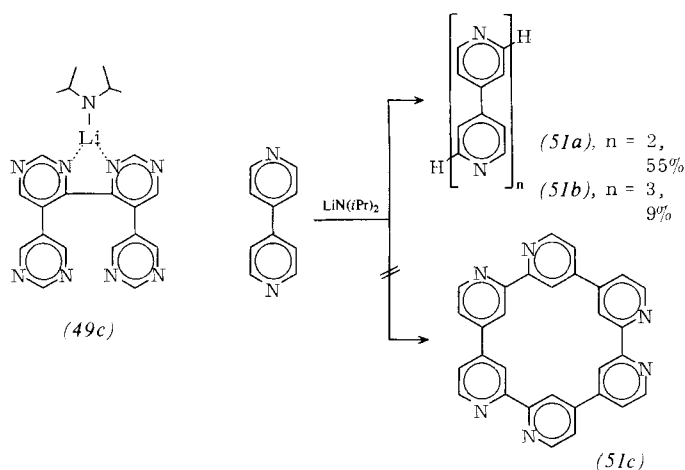
Schema 34. Relative Nucleophilie gegen Acetylchlorid/SnCl<sub>4</sub>: Ergebnisse von Konkurrenzversuchen analog Schema 16 [91].

Die deaktivierende Wirkung von elektronenanziehenden Substituenten auf den gesamten Makrocyclus äußert sich noch deutlicher darin, daß das pyrimidinylsubstituierte Cyclotetrathiophen (53e) (Schema 35) mit überschüssigem Acetylchlorid und SnCl<sub>4</sub> nicht an einem der C-Atome des makrocyclischen Systems acetyliert werden konnte<sup>[89]</sup>, während das pyrimidinylsubstituierte (offenkettige) Quaterthiophen (17a),  $n=3$ , unter entsprechenden Bedingungen glatt acetylierbar ist (vgl. Abschnitt 2.2). Dies dürfte auf die Bildung der *N*-Acetylverbindung (53b) und den dadurch stark erhöhten Elektronenmangel des Pyrimidinyl-Restes zurückgehen.

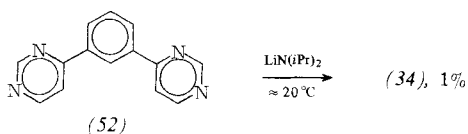


Schema 33. Cyclisierung elektrophiler Heterodiaromaten.

Versuche, durch Einwirkung von Lithiumdiisopropylamid auf 4,4'-Bipyridin, auf eine Mischung dieser Verbindung mit (51a) oder auf das Sexipyridin (51b) das Cyclohexapyridin (51c) zu erhalten, führten nicht zum Ziel. Die Kupplung ergab jeweils nur offenkettige Polypyridine<sup>[67]</sup>.



Dagegen reagierte der Triaromat (52) zum bereits erwähnten (vgl. Abschnitt 3.2.2) Octaaza-hexa-*m*-phenylen (34)<sup>[74]</sup>. Das Kupplungsprodukt entstand unmittelbar in der „vollaromatischen“ Form, allerdings nur in sehr geringer Ausbeute.





Während 2-Bromthiophen durch Einwirkung von Brom auf Thiophen wegen rascher Einführung weiterer Bromatome praktisch nicht erhältlich ist<sup>[92]</sup>, führt die Umsetzung von (24a) mit einem Äquivalent Brom in 29proz. Ausbeute [48 %, bezogen auf umgesetztes (24a)] zum Monobromderivat (53c). Mit überschüssigem Brom unter verschärften Bedingungen entstand das Tetrabromid (54) in 82proz. Ausbeute<sup>[89]</sup>.

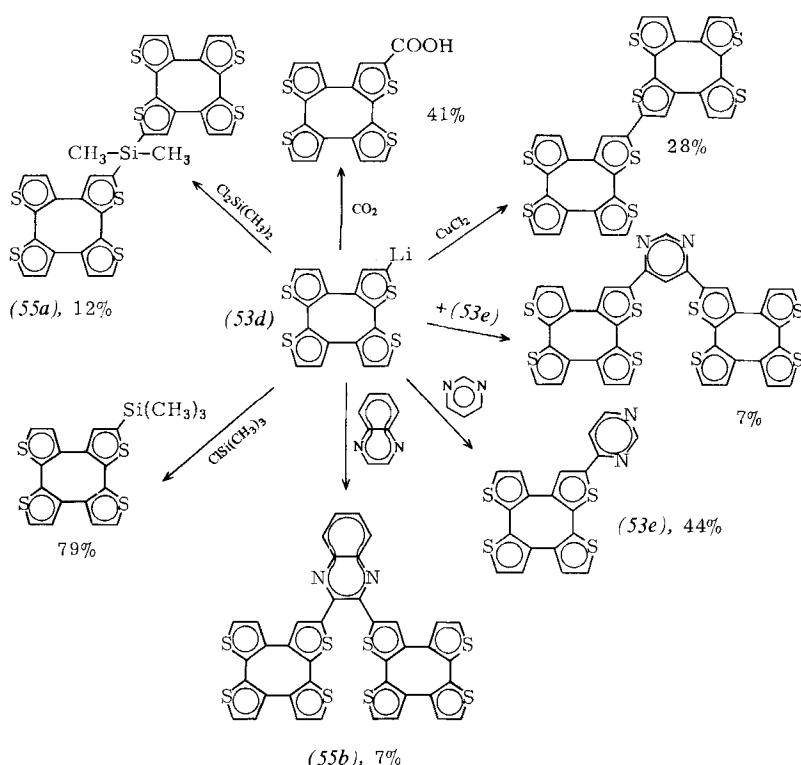
Schwache Elektrophile können durch Umsetzung mit lithiertem (24a) an den Makrocyclus gebunden werden. Es ist dabei sehr günstig, daß die Umsetzung von (24a) mit einem Äquivalent *n*-BuLi überraschenderweise praktisch nur ein Monolithiumderivat liefert<sup>[9, 89]</sup>. Über diese Verbindung (53d) gelingt es auch, zwei Moleküle (24a) oxidativ zu koppeln oder über ein Bindeglied zu verknüpfen (Schema 35)<sup>[89]</sup>.

Im Massenspektrum der verbrückten Produkte, z. B. (55a) und (55b), finden sich intensive Peaks, die auf Cyclisierung

tionen aufweist, konnten durch direkte elektrophile Substitution, durch Lithiierung oder durch elektrophile Substitution des Lithiierungsprodukts überraschend selektiv Monosubstitutionsprodukte gewonnen werden. Der unebene Bau verschafft dem Molekül eine relativ gute Löslichkeit (z. B. 29.4 g/l in CHCl<sub>3</sub><sup>[93]</sup>), führt aber doch nicht zu einer Isolierung der Kerne voneinander, die sich bei Substitutionen infolge statischen Angriffs auf gleichwertige Positionen ungünstig auswirken würde. Die Befunde lassen erwarten, daß selektive und damit präparativ interessante Reaktionen auch an anderen Heterocyclopolyaromaten möglich sind.

#### 4. Ausblick

Das Arcnoanalogie-Prinzip, das unsere Untersuchungen auslöste, wird der Erforschung der organischen Anionchemie



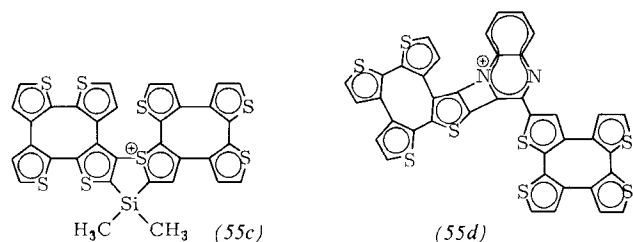
Schema 35. Aus Lithiocyclotetrathiophen (53d) erhaltene Produkte.

hindeuten<sup>[89]</sup>; (55c) bzw. (55d) (jeweils rel. Intensität 100 %) sind zwei charakteristische Beispiele. Man darf erwarten, daß eines Tages zu (55c) analoge, ladungsfreie Metalloacyclen aus Heterocyclopolyaromaten präparativ zugänglich werden.

Das Ergebnis der näheren Untersuchung des Cyclotetrathiophens (24a) ist ermutigend: Obgleich dieser Makrocyclus zweimal vier gleichwertige nucleophile und CH-acide Posi-

auch weiterhin Impulse geben können. Sich abzeichnende Richtungen sind Protophan- (vgl. Abschnitt 2.1.4) und Phansynthesen<sup>[6]</sup>, bei denen durch Kohlenstoffketten verbundene Heteroaromaten als nucleo- und elektrophile funktionelle Gruppen dienen; Transmetallierungsreaktionen (vgl. Abschnitt 2.1.4) könnten hier aber relativ enge Grenzen setzen. Eine weitere Beschränkung ist dadurch gegeben, daß die Verknüpfung zweier Heteroaromaten im Gegensatz zur Verknüpfung der üblichen funktionellen Gruppen im allgemeinen (Ausnahme: siehe Schema 32) irreversibel ist.

Bei den Heterocyclopolyaromaten sei darauf hingewiesen, daß es wegen der Vielzahl der bekannten hetero- und carbocyclischen Aromaten und der mannigfachen Verknüpfungsmöglichkeiten im Prinzip Tausende solcher Verbindungen gibt. Auf dieses Potential an Heterocyclen wird man auf die Dauer nicht verzichten wollen. In den kommenden



Jahrzehnten werden daher sicherlich viele neue Verbindungen dieser Art synthetisiert und untersucht werden. Nach Erhöhung der Löslichkeit durch geeignete Substituenten dürften einige Verbindungen interessante physiologische Wirkungen zeigen.

Wie in Abschnitt 3.5 dargelegt, bereitet die Monosubstitution keine prinzipiellen Schwierigkeiten. Was die Einführung mehrerer Substituenten oder Seitenketten betrifft, kann erwartet werden, daß durch Br/Li-Austausch und Umsetzung mit Elektrophilen z. B. aus der Tetrabromverbindung (54) tetra-substituierte Derivate von (24a) darstellbar sind. Neben der nachträglichen Einführung von Substituenten dürfte es auch möglich sein, substituierte Di- und Triaromaten zu cyclisieren.

Die bisherigen Synthesen von Heterocyclopolyaromaten sind alle metallorganischer Art und hinsichtlich der Ausbeute oft unbefriedigend. Eine weitere Zukunftsaufgabe ist daher die Entwicklung von weniger aufwendigen, ergiebigen Darstellungsmethoden.

*Den Weg zu den Heterocyclopolyaromaten ebnete ein Team tüchtiger Mitarbeiter, deren Namen im Literaturverzeichnis genannt sind. Der vorliegende Bericht ist ihr Bericht. Allen diesen Mitarbeitern gilt mein herzlicher Dank. – Für Röntgen-Strukturanalysen danke ich Prof. Dr. H. G. von Schnering, Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, Stuttgart, und Priv.-Doz. Dr. H. Irngartinger, Organisch-chemisches Institut der Universität Heidelberg. Für die Darstellung von Ausgangsverbindungen danke ich Herrn H. Niewind, Organisch-chemisches Institut der Universität Münster. – Unsere Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ka 144/27 und Ka 144/30), vom Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen<sup>[94]</sup> und vom Fonds der Chemischen Industrie finanziell gefördert.*

Eingegangen am 2. Januar 1978 [A 52]

- [1] A. Albert: Heterocyclic Chemistry. Athlone Press, London 1959; Chemie der Heterocyclen. Verlag Chemie, Weinheim 1962. – Nucleo- und elektrophile Aromaten werden in diesem Aufsatz mit  $\text{Ar}_{\text{Nu}}$  bzw.  $\text{Ar}_{\text{E}}$  abgekürzt.
- [2] Th. Kauffmann, Angew. Chem. 83, 798 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 743 (1971).
- [3] Th. Kauffmann, Chimia 26, 511 (1972).
- [4] Vgl. A. R. Katritzky, J. M. Lagowski: The Principles of Heterocyclic Chemistry. Methuen, London 1967.
- [5] W. L. F. Armarego, R. E. Willette, J. Chem. Soc. 1965, 1258; T. Higashino, M. Gio, E. Hayashi, Chem. Pharm. Bull. 22, 2493 (1974).
- [6] Durch das Arenanalogie-Prinzip angeregte Untersuchungen über Protophane, Phane, Heteraprotophane und Heteraphane: a) Th. Kauffmann, A. Woltermann, Angew. Chem. 84, 824 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 842 (1972); b) Th. Kauffmann, J. Jackisch, A. Woltermann, P. Römemeier, ibid. 84, 826 (1972) bzw. 11, 844 (1972); c) Th. Kauffmann, ibid. 86, 321 (1974) bzw. 13, 291 (1974); d) Th. Kauffmann, G. Beißner, W. Sahm, A. Woltermann, ibid. 82, 815 (1970) bzw. 9, 808 (1970); e) Th. Kauffmann, G. Beißner, R. Maibaum, ibid. 83, 795 (1971) bzw. 10, 740 (1971); f) Th. Kauffmann, H.-H. Kniese, Tetrahedron Lett. 1973, 4043.
- [7] H. Wynberg, T. J. van Bergen, R. M. Kellogg, J. Org. Chem. 34, 3175 (1969).
- [8] Th. Kauffmann, E. Wienhöfer, A. Woltermann, Angew. Chem. 83, 796 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 741 (1971).
- [9] A. Woltermann, Universität Münster, Versuche 1971–1976.
- [10] H. Lücking, Diplomarbeit, Universität Münster 1977.
- [11] Indirekte Umpolung von Carbonsäureverbindungen: B. T. Gröbel, D. Seebach, Synthesis 1977, 357, zit. Lit.
- [12] E. Wienhöfer, Dissertation, Universität Münster 1974.
- [13] B. Greving, Dissertation, Universität Münster 1976.
- [14] A. Cairncross, W. A. Sheppard, J. Am. Chem. Soc. 90, 2186 (1968).
- [15] Additions-Eliminierungs-Mechanismus bei Umsetzungen von Heteroarylkupfer-Verbindungen mit 1,3,5-Trinitrobenzol: M. Nilsson, C. Ullenius, O. Wennerström, Tetrahedron Lett. 1971, 2713.
- [16] a) M. Nilsson, C. Ullenius, Acta Chem. Scand. 24, 2379 (1970); b) M. Nilsson, O. Wennerström, ibid. 24, 482 (1970); c) N. Gjos, S. Gronowitz, ibid. 25, 2596 (1971); d) C. Ullenius, ibid. 26, 3383 (1972).
- [17] Analogie: Reaktionen von Phenylkupfer mit Acylhalogeniden: H. Gilman, J. M. Straley, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 55, 821 (1936).
- [18] Sechsstufige ringbildende Synthese (Gesamtausbeute 14 %): H. J. Kooremann, H. Wynberg, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 86, 37 (1967).
- [19] H. Lexy, Diplomarbeit, Universität Münster 1975.
- [20] Vierstufige ringbildende Synthese (Gesamtausbeute 16 %): T. Reichstein, A. Grüssner, H. Zschokke, Helv. Chim. Acta 15, 1066 (1932); R. Grigg, J. A. Knight, M. V. Sargent, J. Chem. Soc. C 1966, 976.
- [21] Für aus gleichen Ringsystemen zusammengesetzte, offene und unverzweigte Ketten schreibt die IUPAC-Regel A-54.1 die numerischen Präfixe bi, ter, quater, quinque, sexi usw. vor. Bei der Mehrzahl der vorstellbaren Polyaromaten sind diese Voraussetzungen wegen ungleicher aromatischer Kettenglieder, cyclischer oder verzweigter Struktur nicht erfüllt. In diesen Fällen sowie in allgemeinen Ausdrücken wie Tetraaromat oder Cyclo-tetraaromat verwenden wir die sonst üblichen numerischen Präfixe di, tri, tetra usw.
- [22] A. J. Clarke, S. McNamara, O. Meth-Cohn, Tetrahedron Lett. 1974, 2373.
- [23] B. C. Platt, Nature 157, 439 (1946). Bei Tschitschibabin-Reaktionen wurden Dehydromerisierungsprodukte der elektrophilen Heteroaromaten verschiedentlich als Nebenprodukte erhalten; vgl. H. T. Leffler, Org. React. 1, 91 (1942).
- [24] R. J. Martens, H. J. den Hertog, M. van Ammer, Tetrahedron Lett. 1964, 3207.
- [25] Bei den angegebenen Ausbeuten handelt es sich jeweils um die höchste Ausbeute, die in mehreren Ansätzen erzielt wurde. Beim Erwärmen von (6a) in siedendem Ether entstanden alle angegebenen Oligomere, beim Reagierenlassen von (6a) in THF bei 0°C entstanden lediglich (6b), n = 1 und 2.
- [26] R. Otter, Dissertation, Universität Münster 1978.
- [27] Th. Kauffmann, R. Otter, Angew. Chem. 88, 513 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 500 (1976).
- [28] E. Wienhöfer, Th. Kauffmann, Tetrahedron Lett. 1974, 2347.
- [29] Die Reaktionstemperatur kann nicht gesteigert werden, da (8a) sonst vermehrt unter Selbstaddition reagiert.
- [30] Th. Kauffmann, J. König, A. Woltermann, Chem. Ber. 109, 3864 (1976).
- [31] J. König, Dissertation, Universität Münster 1977.
- [32] Th. Kauffmann, A. Mitschker, Tetrahedron Lett. 1973, 4039.
- [33] A. Mitschker, U. Brandl, Th. Kauffmann, Tetrahedron Lett. 1974, 2343.
- [34] A. Mitschker, Dissertation, Universität Münster 1974.
- [35] A. Vahrenhorst, Universität Münster, Versuche 1977.
- [36] P. Ribereau, G. Nevers, G. Queguiner, Vortrag bei Réunion du Groupe Français de Chimie Hétérocyclique in Lille, Sept. 1977; P. Ribereau, G. Nevers, G. Queguiner, P. Pastour, C. R. Acad. Sci. Ser. C 280, 293 (1975).
- [37] J. Jackisch, Dissertation, Universität Münster 1973.
- [38] U. Prager, Dissertation, Universität Münster 1977.
- [39] D. Körber, Dissertation, Universität Münster 1977.
- [40] a) Th. Kauffmann, H. Lexy, Angew. Chem. 90, 804 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 755 (1978); b) H. Lexy, Dissertation, Universität Münster 1978.
- [41] Die Schmelzpunkt-Angaben von W. Steinkopf, R. Leitsman, K. H. Hofman, Justus Liebigs Ann. Chem. 546, 180 (1941), für all- $\alpha$ -Polythiophene sind aufgrund eigener Messungen [39] verbessert. all- $\alpha$ -Octithiophen [39] war bisher unbekannt. Die in Tabelle 2 angegebenen Schmelzpunkte sind korrigiert.
- [42] Th. Kauffmann, J. König, D. Körber, H. Lexy, H.-J. Streitberger, A. Vahrenhorst, A. Woltermann, Tetrahedron Lett. 1977, 389. – Bei den Konkurrenzversuchen mußte aus mehreren Gründen (Ausbleiben der Reaktion bei kleiner Reagens-Konzentration wegen N-Acetylierung oder H/Li-Austausch, schlechte Zugänglichkeit mancher Substrate, Notwendigkeit der Erzielung hoher Produktausbeuten zur Erleichterung der Auswertung) darauf verzichtet werden, die zur Bestimmung von Konkurrenzkonstanten erforderlichen Reaktionsbedingungen zu wählen (Substrate im großen Überschuß im Vergleich zum Reagens; vgl. z. B. R. Huisgen, W. Mack, L. Möbius, Tetrahedron 9, 29 (1960)). Das Ziel, eine Vorstellung über die relative Nucleo- oder Elektrophilie der Substrate zu erhalten, dürfte dennoch erreicht worden sein.
- [43] H.-J. Streitberger, Dissertation, Universität Münster 1975, sowie unveröffentlichte Messungen 1976.
- [44] Nach Berechnungen (Pariser-Parr-Pople-Methode) von M. Klessinger und T. Ischebeck (T. Ischebeck, Diplomarbeit, Universität Münster 1974) sollte die Nucleo- und Elektrophilie einer  $\text{Ar}_{\text{Nu}}$ - $\text{Ar}_{\text{E}}$ -Kombination größer als diejenige von  $\text{Ar}_{\text{Nu}}$  bzw.  $\text{Ar}_{\text{E}}$  sein.
- [45] Bei thermodynamischer Kontrolle würde die Zahl der angreifbaren Stellen keine Rolle spielen. Es ist jedoch kinetische Kontrolle anzunehmen, da bei Zusatz des Diaromaten (17b), X = S, zum n-BuLi-Addukt des Pyrimidins unter den Bedingungen der Konkurrenzversuche kein n-BuLi-Addukt des Diaromaten entstand [35].
- [46] Th. Kauffmann, P. Bandt, W. Brinkwerth, B. Greving, Angew. Chem. 84, 830 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 848 (1972).
- [47] H. Stöckelmann, Diplomarbeit, Universität Münster 1976.

- [48] UV-Spektren von *all*- $\alpha$ -Polythiophenen (in  $\text{CHCl}_3$ ) siehe [39]; von *all*- $\alpha$ -Polypyrrolen (in  $\text{CHCl}_3$ ) siehe [40b]; von Poly-*p*-benzolen (in  $\text{CHCl}_3$ ) siehe A. E. Gillan, D. H. Hey, J. Chem. Soc. 1939, 1170; A. E. Gillan, D. H. Hey, A. Lambert, *ibid.* 1941, 364.
- [49] Th. Kauffmann, A. Mitschker, *Tetrahedron Lett.* 1977, 393. – Nach Aussage der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren liegen Heterotetraaromaten mit „*o,o'*-Verknüpfung“, z. B. (20), in Lösung bevorzugt in der cisoiden Konformation vor [40b, 68].
- [50] P. J. Garrat, K. P. C. Vollhardt, J. Am. Chem. Soc. 94, 7087 (1972).
- [51] J. M. Kramer, R. S. Berry, J. Am. Chem. Soc. 93, 1303 (1971).
- [52] Heterocyclotriaromaten, z. B. das Photocyclisierungsprodukt in Schema 12, gehören zu den kondensierten Heteroaromaten.
- [53] W. S. Rapson, R. G. Shuttleworth, J. N. van Niekerk, J. Chem. Soc. 1943, 326.
- [54] a) G. Wittig, G. Lehmann, *Chem. Ber.* 90, 875 (1957); b) G. Wittig, *Q. Rev. Chem. Soc.* 20, 205 (1966); c) G. Wittig, G. Klar, Justus Liebigs Ann. Chem. 704, 91 (1967); d) G. Wittig, K.-D. Rümpler, *ibid.* 751, 1 (1971); e) G. Wittig, S. Fischer, G. Reiff, *ibid.* 1973, 495.
- [55] a) H. A. Staab, F. Binnig, *Chem. Ber.* 100, 293, 889 (1967); b) H. A. Staab, H. Bräunling, K. Schneider, *Chem. Ber.* 101, 879 (1968).
- [56] S. Gronowitz, H.-O. Karlsson, *Ark. Kemi* 17, 89 (1961); R. M. Kellogg, A. P. Schaap, H. Wynberg, J. Org. Chem. 34, 343 (1969); S. Gronowitz, *Acta Chem. Scand.* 15, 1393 (1961).
- [57] a) B. Greving, A. Woltermann, Th. Kauffmann, *Angew. Chem.* 86, 475 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 467 (1974); b) Th. Kauffmann, B. Greving, J. Kötig, A. Mitschker, A. Woltermann, *ibid.* 87, 745 (1975) bzw. 14, 713 (1975).
- [58] Th. Kauffmann, B. Greving, R. Kriegesmann, A. Mitschker, A. Woltermann, *Chem. Ber.* 111, 1330 (1978).
- [59] H. Irngartinger, 1976, persönliche Mitteilung. Die Ergebnisse werden in extenso gesondert veröffentlicht.
- [60] Der Wert ist einem Molekülmodell entnommen [54d], das auf Elektronenbeugungsuntersuchungen von I. L. Karle, L. O. Brockway, J. Am. Chem. Soc. 66, 1974 (1944) basiert.
- [61] Vgl. die analoge Alternative für das Cyclohexa-*o*-benzol (Hexa-*o*-phenyl): [54d] sowie L. Ernst, A. Mannschreck, K.-D. Rümpler, *Org. Magn. Reson.* 5, 125 (1973).
- [62] G. M. Davies, P. S. Davies, *Tetrahedron Lett.* 1972, 3507.
- [63] L. J. Pandya, D. S. Rao, B. D. Tilak, J. Sci. Ind. Res. Sect. B18, 516 (1939); *Chem. Abstr.* 54, 1739d (1960); verbesserte Darstellungsmethode siehe [58].
- [64] A. Mitschker, Universität Münster, Versuche 1975.
- [65] R. Kriegesmann, Diplomarbeit, Universität Münster 1976.
- [66] Cyclopolyaromaten mit gleichartigen aromatischen Ringgliedern (gleichartige Bindung ist nicht Voraussetzung) bezeichnen wir als „homotyp“, solche mit ungleichartigen aromatischen Ringgliedern als „heterotyp“.
- [67] F. R. Sapi, Dissertation, Universität Münster, voraussichtlich 1979.
- [68] D. Tigler, Dissertation, Universität Münster 1977.
- [69] Th. Kauffmann, B. Muke, R. Otter, D. Tigler, *Angew. Chem.* 87, 746 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 714 (1975).
- [70] A. Marxer, M. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* 57, 1988 (1974).
- [71] Nach dem Einleiten von Sauerstoff in THF-Lösungen von Organokupfer(I)-Verbindungen (z. B. 2-Cuprothiophen) bei ca.  $-60^\circ\text{C}$  trat beim Erwärmen auf Raumtemperatur in unserem Laboratorium in drei Fällen Explosion ein, bei der es sich vermutlich um eine Zersetzung von Peroxiden des THF handelt. Günstiger ist es nach unseren Erfahrungen, die Organokupfer(I)-Verbindungen bei Raumtemperatur mit Sauerstoff zu oxidieren.
- [72] D. A. Shirley, B. H. Gross, P. A. Roussel, J. Org. Chem. 20, 225 (1955).
- [73] Darstellung der neuen Verbindung (31d) durch Umsetzung von *o*-Bromanilin mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran in Eisessig (Ausb. 93%) [40b]; entsprechende Darstellung von (32a) (Ausb. 36%): N. Elming, N. Clauson-Kaas, *Acta Chem. Scand.* 6, 867 (1952).
- [74] B. Muke, Dissertation, Universität Münster 1976.
- [75] H. Irngartinger, L. Leiserowitz, G. M. J. Schmidt, *Chem. Ber.* 103, 1132 (1970).
- [76] Röntgen-Strukturanalyse von (33) und (46b): H. G. von Schnering, G. Sawitzki, 1976/77, persönliche Mitteilung. Diese Ergebnisse werden in extenso gesondert veröffentlicht.
- [77] H. A. Staab, E. Wehinger, *Angew. Chem.* 80, 240 (1968); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7, 225 (1968).
- [78] F. Vögtle, M. Atzmüller, W. Wehner, J. Grütze, *Angew. Chem.* 89, 338 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 325 (1977).
- [79] Die geringe Ausbeute an (37b) dürfte zum Teil darauf zurückgehen, daß (37a) auch am Benzolkern lithiiert wird (bei dreifacher „Außenlithiierung“ wird zweifache „Innenlithiierung“ beobachtet). – Für die „*cis*“-Stellung der beiden 1-Pyrazol-Reste in (37b) spricht, daß die  $^1\text{H}$ -NMR-Signale (in  $\text{CDCl}_3$ ) der Pyrazol-Protonen von (37b) ( $\delta = 7.79$ ) im Vergleich zu denen von (37a) ( $\delta = 7.98$ ) deutlich hochfeldverschoben sind (vgl. [80]).
- [80]  $^1\text{H}$ -NMR-Signale (in  $\text{CDCl}_3$ ) der Phenylen-Protonen von [2.2]Paracyclophan, [2.3]Paracyclophan und *p*-Xylol:  $\delta = 6.37$ , 6.48 bzw. 7.05 (H. Hopf, *Angew. Chem.* 84, 471 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11, 419 (1972); D. J. Cram, R. C. Helgeson, J. Am. Chem. Soc. 88, 3515 (1966); High Resolution NMR, NMR Spectra Catalog, Instrument Division of Varian Associates, Palo Alto, California, 1962). – Zur Deutung der Hochfeldverschiebung bei „face to face“ übereinanderliegenden aromatischen Ringen in Phancen vgl. M. Haenel, H. A. Staab, *Chem. Ber.* 106, 2203 (1973); C. E. Johnson, Jr., F. A. Bovey, J. Chem. Phys. 29, 1012 (1958).
- [81] Th. Kauffmann, D. Tigler, A. Woltermann, *Tetrahedron Lett.* 1977, 741.
- [82] Ausbeutesteigerung von 35 % [68] auf 56 % durch Senkung der Reaktionstemperatur von 20 auf  $0^\circ\text{C}$ ; H. Rohkrämer, Diplomarbeit, Universität Münster 1977.
- [83] Die als Imidazole (vgl. H. A. Staab, *Angew. Chem.* 74, 407 (1962); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1, 351 (1962)), bezeichneten *N*-Acylimidazole besitzen eine Carbonsäurehalogenid-ähnliche Carbonylaktivität. Entsprechend ist in Imidazolid-analogen Heterodiaromaten die Elektrophilie des elektrophilen Heteroaromaten gesteigert [81].
- [84] Der günstige Einfluß von  $\text{CuF}_2$  oder  $\text{NiF}_2$  auf Cyclisierungen wurde beim Versuch, lithiierte Heterodiaromaten mit diesen Fluoriden oxidativ zu kuppeln, zufällig entdeckt [26].
- [85] Synthese von  $\text{Ar}_{\text{N}}-\text{Ar}_{\text{E}}$ -Kombinationen des Chinoxalins unter diesen Bedingungen: M. Ghanem, Diplomarbeit, Universität Münster 1974.
- [86] Wegen ungünstiger Lage der Signale konnte in diesem Fall der Lithiierungsort durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie des Deuteriolyseproduktes nicht bestimmt werden.
- [87] W. Brinkwerth, Dissertation, Universität Münster 1975.
- [88] S. Gronowitz, J. Røe, *Acta Chem. Scand.* 19, 1741 (1965).
- [89] H. P. Mackowiak, Dissertation, Universität Münster 1977.
- [90] Die Stellung der Acetylgruppen in den beiden Diacetylverbindungen, die unter verschärften Bedingungen in je 20proz. Ausbeute zugänglich sind, konnte noch nicht geklärt werden [89].
- [91] Bei den Konkurrenzversuchen mit (24a) + Thiophen oder 2,2'-Bithiophen betrug das Molverhältnis (24a):Thiophen (Bithiophen):Acetylchlorid: $\text{SnCl}_4$  0.5:1:1:1. Dieses Verhältnis wurde gewählt, damit die Substrate dem Angriff des Acetylchlorids gleich viele aktive Stellen bieten (vgl. [42]).
- [92] Die Monobromierung gelingt mit *N*-Bromsuccinimid: Ng. Ph. Buu-Hoi, Justus Liebigs Ann. Chem. 556, 1 (1944).
- [93] H. P. Mackowiak, Universität Münster, unveröffentlichte Messungen 1977.
- [94] Forschungsbericht: Th. Kauffmann, Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen, Nr. 2450. Westdeutscher Verlag, Opladen 1975.